Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. Bierich

Untersuchungen zur experimentellen Pyelonephritis unter verschiedenen immunologischen Bedingungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Hartmut Zeller
aus Backnang

1970

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. Bierich

Untersuchungen zur experimentellen Pyelonephritis unter verschiedenen immunologischen Bedingungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Hartmut Zeller
aus Backnang

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1.Berichterstatter: Professor Dr. W. Marget

2.Berichterstatter: Professor Dr. W. Staehler

Inhalt

Einleitung..... S. 1

Untersuchungsgut und Methoden..... S. 3

Versuchsanordnung und Ergebnisse..... S. 8

Gruppe I..... S. 8
Gruppe II..... S.12
Gruppe III..... S.16
Gruppe IV..... S.19
Gruppe V..... S.23
Gruppe VI..... S.27
Gruppe VII..... S.31
Gruppe VIII..... S.34
Gruppe IX..... S.38

Zusammenfassende Betrachtung der Einzelergebnisse und der Mittelwerte..... S.42

Diskussion..... S.47

Zusammenfassung..... S.5o

Literaturverzeichnis..... S.51

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547609_0028

Einleitung

Die Pyelonephritis, die häufigste Nierenkrankheit überhaupt, muß heute neben den chronischen Entzündungen des Respirationstrakts als die wichtigste zum Tode führende bakterielle Infektion betrachtet werden (4). Sie ist eine durch Bakterieneinwirkung auf das Nierengewebe hervorgerufene unspezifische interstitielle Entzündung (4). Die Infektion kann über das Hohlraumsystem aszendierend, lymphogen und hämatogen erfolgen (15).

Innerhalb der Wechselbeziehung zwischen einer Infektion und der Reaktion des Organismus besitzt die Niere eine Sonderstellung gegenüber anderen Organen, die in verschiedenen Experimenten aufgezeigt wurde.

BEESON und Mitarbeiter (1) wiesen nach, daß bei Zugabe von Nierengewebshomogenaten zu einer Mischung aus Keimen (E. Coli) und Kaninchenserum eine völlige Aufhebung der Serumbakterizidie eintritt, und daß Nierenhomogenat einen starken antikomplementären Effekt zeigt. Eine Komplementhemmung in vivo erfolgt - wenn auch nicht in dieser extremen Weise - wahrscheinlich durch den Ammoniakgehalt der Niere, da dieser Stoff schon in geringen Konzentrationen die 4.Komplementfraktion zerstört, ein Mechanismus, der bei einer Coliinfektion mit der ihr eigenen Ammoniakproduktion noch verstärkt werden dürfte (1). Daß trotzdem komplementverbrauchende Immunreaktionen ablaufen, wies SCHÄFER (18) für die humane Pyelonephritis fluoreszenzoptisch nach.

Eine weitere immunbiologische Besonderheit demonstrierte BARRE (17), indem er an immunisierten Kaninchen nach Anlegen einer Harnleiterstenose eine Pyelonephritis sogar mit abgetöteten Keimen erzeugte.

Die körpereigene Abwehr beruht auf verschiedenen Mechanismen. Diese sind im wesentlichen einerseits die natürliche Immunität, d.h. unspezifische Faktoren wie Entzündung, Phagozytose und humorale Abwehrstoffe wie z.B. Opsonine und Properdin, und anderseits die spezifische Antwort des

Organismus auf das Zusammentreffen mit einer fremden Substanz, die sogenannte Immunreaktion.

Die Abwehrreaktionen des Organismus können sich in verschiedener Weise manifestieren. Als unspezifische einfache Indizien dafür gelten die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und die Zahl der Leukozyten. Letztere ist zwar beim Kaninchen gewissen Schwankungen unterworfen - der Normwert liegt je nach Alter zwischen 5 ooo und 12 ooo/mm^3 - , doch gibt sie nach Festlegung der Ausgangswerte bei den einzelnen Tieren durchaus verwertbare Ergebnisse (19).

Ein Maß für die spezifische humorale Infektabwehr bei Harnwegserkrankungen ist die Höhe der Antikörpertiter gegen die aus dem Urin isolierten Bakterien. BRUMFITT et al. (3) fanden, daß beim Menschen ein homologer Titer von 1 : 32o und darüber ein Zeichen für das Vorliegen einer akuten Pyelonephritis war, die dann auch histologisch gesichert werden konnte. Dabei wurden im Verlauf von Infektionen mit E.Coli anhand der indirekten Hämagglutination Werte bis zu 1 : 1o 24o nachgewiesen. Die Bedeutung dieser Methode für die Diagnostik der Pyelonephritis heben besonders KIENITZ et al. (1o) in eigenen Versuchen und einer umfassenden Literaturübersicht hervor. Gelegentlich ist bei kleinen Keimzahlen ein hoher Titer sogar das einzige Zeichen für das Vorliegen einer Infektion des Nierenparenchyms (9).

Bei der Therapie unterliegt die Bedeutung einer frühzeitigen gezielten antibiotischen Behandlung heute keinem Zweifel, auch wenn die Zahl der Pyelonephritiden mit chronischem Verlauf in der Ära der Antibiotika nicht abgenommen hat (11). Dabei ist die Rolle der körpereigenen Abwehr noch in vielen Punkten unklar. Die Beziehungen zwischen Immunlage und Infektion erlangen aber z.B. im Hinblick auf die immunosuppressive Therapie bei Nierentransplantationen oder Nephrosen größere Bedeutung (21).

Bei den im folgenden beschriebenen Versuchen wurde zusam-

men mit HUPPKE (7) am Modell der experimentellen Coli-Pyelonephritis beim Kaninchen untersucht, wie diese Erkrankung im akuten Stadium unter verschiedenen immunologischen Gegebenheiten verläuft. Zur Beeinflussung der körpereigenen Reaktionslage wurde Prednisolon (Solu - Decortin H ^{R}) und Azathioprin (Imurel ^{R}) als heute bekanntester Immuno - Depressor verwendet. Azathioprin hemmt bei einer geringen myelotoxischen Wirkung (6) die humorale Antikörperproduktion, wenn es vor oder spätestens mit dem Antigenreiz verabreicht wird (5). Eine Hemmung des normalen Entzündungsablaufs durch 6-Mercaptopurin (Wirkstoff des Azathioprins) tritt aber, wie PAGE et al. (13) feststellten, erst nach 6 - 8 - tägiger Vorbehandlung vor dem Entzündungsreiz bei einer Dosis von 12 mg/kg/die bzw. erst nach 12 - tägiger Vorbehandlung mit 6 mg/kg/die i.v. ein. Der beobachtete Effekt liegt in der Verzögerung oder dem Ausbleiben des Einwanderns mononukleärer Zellen in das bereits von Neutrophilen infiltrierte Entzündungsgebiet.

Untersuchungsgut und Methoden

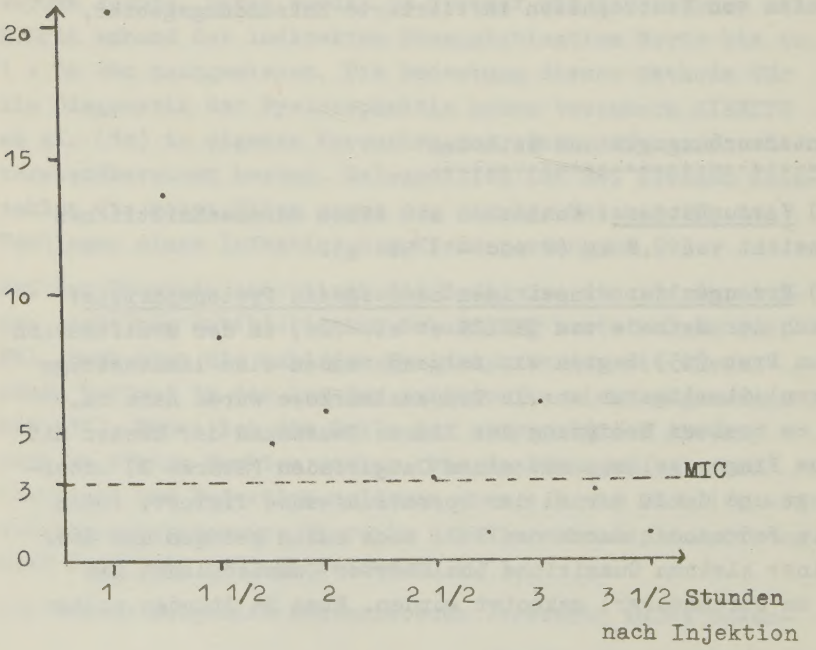
1) Versuchstiere: Kaninchen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 2,8 kg (2 000 - 3 960 g).

2) Erzeugen der einseitigen hämatogenen Pyelonephritis: Nach der Methode von THELEN et al. (20) in der Modifikation von Prat (15) legten wir folgendermaßen eine linksseitige Harnleiterligatur an: In Trapanalnarkose wurde nach ca. 4 cm breiter Eröffnung der linken Bauchwand der Ureter mit dem Finger gelöst, mit einem Catgutfaden (Stärke 2) unterlegt und damit dorsal der Operationswunde fixiert, indem die Fadenenden durch das Fell nach außen gezogen und über einer kleinen Gummirinne (halbierter Gummischlauch mit 2 mm Durchmesser) geknotet wurden. Etwa 24 Stunden später

erfolgte die Lösung dieser Ligatur, gleichzeitig mit der Injektion einer Bakteriensuspension in die Ohrvene. Dabei erhielten die Tiere in 1 ml eine unten bei der Behandlung der einzelnen Gruppen jeweils angegebene Menge (meist ca. 5×10^8). Eine genaue Beschreibung der Keimaufbereitung findet sich bei HUPPKE (7).

3) Verwendete Keime: E.Coli O 18 F 1oo18/41 vom Serum - Institut Kopenhagen. Der Stamm hat eine MIC (minimal inhibitory concentration von 3 γ Chloramphenicol / ml. Durch die Bestimmung der Chloramphenicol - Serumspiegel (Bakteriologisches Labor der Universitäts - Kinderklinik München) wurde der Nachweis geführt, daß die verabreichten Chloramphenicolmengen bis mindestens 2 1/2 Stunden nach Injektion zu einer therapeutisch wirksamen Serumkonzentration führten (s. Abb.1).

Abb.1 - Chloramphenicolspiegel im Serum (in γ / ml)



4) Blut - und Uringewinnung: Zur Blutentnahme wurde die Ohrvene mit einer Kanüle angestochen, diese herausgenommen, und das während der Kompression des Abflusses herabtropfende Blut aufgefangen. Am Sektionstag punktierten wir vor der Tötung der Tiere durch eine Überdosis Thiopental - Natrium (Trapanal ^{R}) das Herz in Narkose direkt. Die Uringewinnung erfolgte durch Katheterisieren mit sterilen Kinder-Einmal-Duodenalsonden der Größe 1. Der Katheter wurde in steriler o,9 %iger Kochsalzlösung angefeuchtet; die Harnröhrenmündung desinfizierten wir mit 7o %igem Alkohol.

5) Die Keimzahlbestimmung wurde von HUPPKE (7) mit der Methode der Oberflächenkultur durchgeführt: Je o,1 ml einer logarithmischen Verdünnungsreihe von Urin oder Nierengewebshomogenat wurden auf einer Endo - Agarplatte ausgestrichen, die angewachsenen Kolonien ausgezählt und auf 1 ml bzw. 1 g Gewebe umgerechnet.

6) Herstellung der Immunseren für Gruppe V: Nach einem uns von Prof. BADER vom Tübinger Hygiene - Institut freundlicherweise zur Verfügung gestellten Schema erhielten fünf männliche Kaninchen intravenöse Injektionen einer opaleszierenden Suspension abgekochter Colibakterien (O 18), und zwar am 9. 3. 1967 0,1 ml, am 13. 3. 0,2 ml und am 17. 3. 0,5 ml. Am 24. 3. wurden die Tiere bei einem Antikörpertiter von 1 : 512o bei einem und 1 : 1o 24o bei den vier anderen nach eintägigem Hungern entblutet. Von jedem Kaninchen wurden nun gleiche Serummengen zu einem Pool vereinigt und zusammen fraktioniert sterilisiert: Nach Erhitzen (3o Minuten im Wasserbad auf 56°C) wurde 15 Minuten bei ca. 14oo g (nach Nomogramm) zentrifugiert, der Serumüberstand in ein steriles Glas pipettiert und 24 Stunden bei 37°C bebrütet. Dieser Vorgang wurde noch einmal wiederholt, wobei kein Sediment mehr feststellbar war. Dann erhitzten wir ein drittes Mal und bewahrten das Serum bis zur Verwendung im Kühlschrank bei 4°C auf. Der Antikörpertiter im Pool betrug 1 : 1o 24o.

Für die Tiere Nr. 86 - 88 wurde aus hochtitrigen Seren, die von den Untersuchungen anderer vorher behandelter Kaninchen vorhanden waren, ein Pool (Hämagglutinationstiter 1 : 2o 48o) hergestellt und auf die gleiche Weise sterrilisiert.

7) Technik der indirekten Hämagglutination: Die von NETER (12) angegebene indirekte Hämagglutination wurde unter Berücksichtigung der Untersuchungen von KIENINGER (8) folgendermaßen durchgeführt:

a) Antigenherstellung: Große Agarflaschen wurden mit 1 ml einer 24 Stunden bei 37°C bebrüteten, dicht bewachsenen Boullion beimpft, 24 Stunden in einen Brutschrank mit 37°C gestellt und dann mit je 5 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt. Diese Suspension wurde 1 Stunde bei 12o°C autoklaviert und dann ebensolange bei 1 4oo g zentrifugiert. Der steril in Ampullen eingeschmolzene Überstand (= gelöstes Antigen) wurde im Kühlschrank bei 4°C gelagert, das Sediment verworfen.

b) Herstellung der Erythrozytensuspension: Defibriniertes Hammelblut wurde dreimal ausgewaschen jeweils durch Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung, Abzentrifugieren der Erythrozyten (1o Minuten bei 14oo g) und Verwerfen des Überstands. Vom Sediment wurde eine Verdünnung von 1 : 1ooo angelegt (erst 1:1o, dann davon 1:1oo).

c) Anlagerung des Antigens an die Erythrozyten (Sensibilisierung): 1oo ml Erythrozytensuspension 1 : 1ooo wurden mit 1 ml Antigen gemischt, 3o Minuten im Wasserbad auf 37°C erwärmt und dreimal ausgewaschen.

d) Serumtiterbestimmung: Von der Aufschwemmung der so sensibilisierten und vom Antigenüberschuß befreiten Erythrozyten wurden je 0,5 ml zu 0,5 ml einer Serumverdünnungsreihe gegeben (geometrische Reihe 1:1o, 1:2o, 1:4o, 1:8o usw.) und 3o Minuten in ein Wasserbad von 37°C gestellt. Anschließend wurde bei 14oo g 2 Minuten (ab Erreichen der vollen Tourenzahl) zentrifugiert und das Ergebnis sofort abgelesen

durch leichtes Beklopfen des Röhrchens. Als Titer wurde die Verdünnung angegeben, bei der eine Agglutination makroskopisch gerade noch erkennbar war.
e) Kontrollen: Zur Antigenkontrolle liefen o,5 ml Suspension sensibilisierter Erythrozyten + o,5 ml o,9 %ige NaCl-Lösung mit, und zur Kontrolle des Serums auf Antikörper gegen das verwendete Hammelblut o,5 ml Serum 1:1o + o,5 ml einer Aufschwemmung nicht sensibilisierter, sonst aber gleich wie die antigenbeladenen Erythrozyten behandelter Blutkörperchen (in einer Konzentration von 1:1ooo).
f) Die absolute Höhe der Titer wurde an 2 wahllos herausgegriffenen Serumproben im Parallelversuch andernorts (Tübinger Hygiene - Institut) zur Sicherheit überprüft und bestätigt.

8) Applikation der Medikamente: Die Chloramphenicol - und Prednisolonverabreichung erfolgte intramuskulär in 3 gleichen Teildosen um 8 1/2, 12 1/2 und 18 1/2 Uhr, um einen möglichst gleichmäßigen Blutspiegel zu erreichen. Azathioprin - Tabletten wurden im Mörser in je 1o ml Wasser aufgeschwemmt. Diese Suspension wurde den Tieren bei weit nach hinten gebeugtem Kopf mit einer Plastikspritze eingeflößt. Ein Erbrechen haben wir nie beobachtet.

9) Die histologischen Untersuchungen wurden im Pathologischen Institut der Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. BOHLE) durchgeführt [+]. Die Befunde wurden uns zur Verfügung gestellt; sie werden der Vollständigkeit halber bei der Beschreibung der einzelnen Gruppen mitgeteilt. Das Ausmaß der Entzündung wird mit ++++ (es liegt ein makroskopisch und histologisch über das ganze Parenchym ausgebreiteter Entzündungsprozeß vor) bis + (im weitgehend funktionsfähigen Gewebe sind vereinzelt Entzündungsherde vorhanden) bezeichnet.

[+] Die makroskopische und histologische Beurteilung übernahm OA Dr. SCHÖLL.

1o) Der besseren Übersicht wegen wurden die Ergebnisse der Laboruntersuchungen in Mittelwert - Schaubildern dargestellt. Aus demselben Grund wurde auch eine tabellarische Zusammenfassung der wichtigsten Mittelwerte am Schluß der Gruppenbeschreibung eingefügt.

Versuchsanordnung und Ergebnisse

Der Versuch dauerte jeweils 15 Tage. Bei Gruppe I - VII wurde am 1. Tag zur Bestimmung der Ausgangswerte Blut und Urin abgenommen und der linke Harnleiter unterbunden, wie dies oben beschrieben ist. Nach Lösung der Ligatur am 2. Tag injizierten wir sofort eine bei den einzelnen Versuchsgruppen im folgenden genau angegebene Keimmenge in die Ohrvene. Am 5., 1o. und 15. Tag wurden wieder Blut und Urin untersucht; am 15. Tag erfolgten auch Tötung und Sektion der Kaninchen.

Im Unterschied dazu bestimmten wir bei Gruppe VIII und IX die Ausgangswerte zwei Tage vor der Operation (Op. = 1. Tag) und führten die Verlaufskontrollen am 4., 8., 12. und 15. Tag durch.

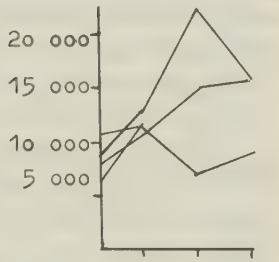
Gruppe I - Pyelonephritis ohne Therapie

Tab.1

Versuchstiere Nr.	7 - 1o, 63o	83 - 85
Versuchszeit	4.3. - 18.3.1967	23.5. - 6.6.1967
Anfangsgewicht	274o - 396o g	3ooo - 314o g
Infektionsdosis	9×10^8	6×10^8
Tod vor 15.Tag	Nr.1o am 3.Tag Nr. 7 am 4.Tag Nr. 8 am 1o.Tag	-
Kein pathol.Urin- oder Nierenbefund	-	bei 84 und 85

Von den im März 1967 behandelten 5 Kaninchen erholten sich, wie aus Tab.1 hervorgeht, nur zwei Tiere, nachdem auch sie wie die anderen drei Tage lang apathisch herumgesessen waren und nichts gefressen hatten. Die Mitte Mai mit einer ähnlich hohen Dosis infizierten, jüngeren Tiere erholten sich rascher und fraßen schon nach zwei Tagen wieder.

Abb.2. Leukozyten/mm^3



Nr. 84 und 85 gaben weder bakteriologisch noch histologisch einen Hinweis auf eine Nierenläsion und sollen daher, wie auch die sehr früh verendeten Kaninchen Nr. 7 und 1o, hier nicht beschrieben werden.

Die Leukozytenzahlen stiegen außer bei Nr. 83, das schon einen bei jüngeren Tieren normalen, hohen Ausgangswert aufwies, stark an auf das 2 - 2 1/2 - Fache am 1o. Tag und blieben bis zur Sektion noch deutlich erhöht (s. Tab. 2, Abb. 2 und 3). Der Titer der homologen Antikörper lag anfangs bei 1:1o bis 1:16o und kletterte am 5. Tag auf 1:32o bis 1:64o, am 1o. und 15. Tag sogar auf 1:512o und darüber. Ein Titerabfall war nur bei Nr. 83 am 15. Tag festzustellen. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war, soweit nicht agglutiniert und unverwertbar, mäßig beschleunigt und auch am 15. Tag bei Nr. 9 und 63o noch nicht zur Norm zurückgekehrt (s. Tab. 2).

Im Urin stellte HUPPKE (7) absteigende Keimzahlen bei Nr. 9 und 83 fest; Nr. 63o hatte nach einem Maximum am 1o. Tag bei der Sektion sterilen Urin und sterile Nieren (s. Tab.3), während bei 9 und 83 noch $1o^6$ bzw. $1o^3$ Bakterien/g nachweisbar waren.

Die Nieren wogen (rechts/links): bei Nr. 9 1o,5/33 g, bei Nr. 1o 13/53 g, bei Nr. 63o 9/26 g und bei Nr. 83 9,5/1o g.

Tabelle 2. Leukozytenzahl/mm^3 (L), reziproke Titer der homologen Antikörper (T), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (B), Körpergewichte am 1. Tag (A) und bei der Sektion (S) in Gramm bei Gruppe I

Tier Nr. Gewichte		1. Tag	5. Tag	1o. Tag	15.Tag
8	L	7 ooo	11 9oo	-	-
A 353o	T	8o	-	5 12o	-
S 282o	B	-	-	-	-
9	L	7 5oo	1o 4oo	15 2oo	15 8oo
A 396o	T	16o	32o	512o	5 12o
S 335o	B	1/3	14/34	-	7/18
63o	L	9 1oo	13 2oo	22 5oo	16 ooo
A 274o	T	1o	64o	5 12o	5 12o
S 217o	B	-	-	-	3/17
83	L	1o 5oo	12 ooo	7 ooo	8 9oo
A 31oo	T	8o	1 28o	1o 24o	1 28o
S 277o	B	o/2	9/18	2/3	o/1

Tabelle 3. Zehnerlogarithmen der Keimzahlen im Urin und im Nierengewebe (pro ml bzw. pro g Gewebe)

Tier	Urin				Niere	
Nr.	1.Tag	5.Tag	1o.Tag	15.Tag	rechts	links
8	o	6,7	-	-	-	-
9	o	>7	5,8	4,3	o	6,6
63o	o	3,7	6,7	o	o	o
83	o	>6	>6	5,7	o	3,5

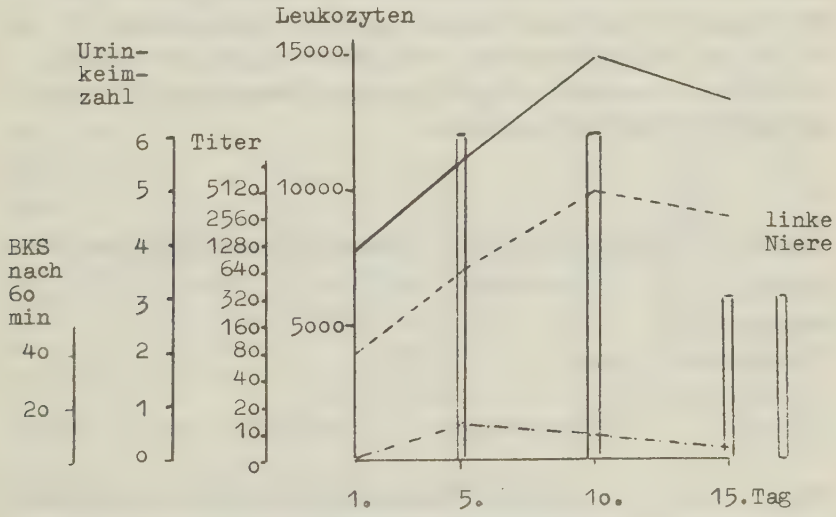
Histologische Nierenbefunde bei Gruppe I

Bei der histologischen Untersuchung kann an den rechten Nieren aller Tiere kein wesentlicher pathologischer Befund erhoben werden; die Nieren sind sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch als normal zu bezeichnen.

Die linken, präparativ durch temporäre Ureterligatur vorgeschädigten Nieren zeigen dagegen eine unterschiedlich starke, meist sehr ausgeprägte interstitielle Entzündung mit Organvergrößerung. Die entzündlichen Infiltrate sind über-

wiegend in der Rindenregion lokalisiert und bestehen im wesentlichen aus Lymphozyten und eosinophilen Leukozyten. Bei einem Teil der untersuchten Nieren (9, 63o) sind anämische Rindennekrosen mit demarkierender Entzündung oder Abszeßbildungen nachweisbar. Die Glomerula zeigen häufig eine konzentrische Fibrose der Bowmanschen Kapsel. Im Entzündungsgebiet besteht bereits eine mehr oder minder stark ausgeprägte interstitielle Fibrose, die Harnkanälchen sind hier häufig atrophisch oder, besonders in Randabschnitten, auch ektatisch und enthalten z.T. Leukozytenzylinder. Bei Nr. 9 ist eine beginnende Papillennekrose nachzuweisen. Die beschriebenen entzündlichen Nierenveränderungen sind bei den Nieren 8, 9 und 63o als schwer (+++ bis ++++), bei 83 nur als gering und umschrieben (+) zu bezeichnen.

Abb.3. Übersicht über die Mittelwerte bei Gruppe I



Leukozyten —— Antikörpertiter - - - BKS -·-·-

Säulen: mittlerer Zehnerlogarithmus der Keimzahlen

Zusammenfassung der Ergebnisse von Gruppe I: Im beschriebenen Versuch zeigt sich eine starke zelluläre und humorale Reaktion auf die Infektion: Bei drei von vier Tieren sieht man einen erheblichen Leukozytenanstieg und bei allen eine Ausschwemmung von Antikörpern vom 5. Tag an, die am 1o. Tag beendet ist. Eine Relation zwischen Titerverlauf und Keimbefunden im Urin besteht nicht, dem Titeranstieg steht ein uneinheitliches Auf und Ab der Bakterienzahlen im Urin gegenüber. Dagegen entsprechen der niedrigere Schlußtiter und die kleineren Leukozytenzahlen bei Nr. 83 der geringeren Parenchymläsion, während die Tiere mit schwerer geschädigten Organen höhere Werte aufweisen.

Weiterhin fällt auf, daß nach einem starken Leukozytenanstieg bei Nr. 63o am 15. Tag Urin und Nieren steril sind, wobei allerdings die schwere destruierende Entzündung auch kein funktionsfähiges Parenchym mehr zurückgelassen hat. Der Vergleich von Keim - und Leukozytenzahlen bei Nr. 9 und 83 legt den Schluß nahe, daß hier weniger der Urinbefund als die zelluläre Reaktion einen Hinweis auf das Ausmaß der Nierenschädigung gibt.

Gruppe II - Pyelonephritis bei Behandlung mit Chloramphenicol

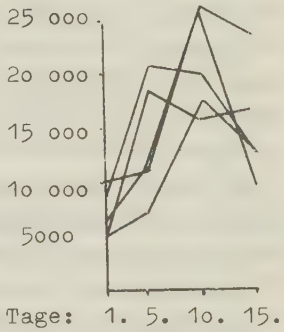
Versuchstiere : 5 Kaninchen, Nr. 11 - 15
Anfangsgewicht : 21oo - 265o g
Versuchszeit : 6. - 2o. 3. 1967
Infektionsdosis: 7 x $1o^8$ E. Coli O 18
Therapie : Chloramphenicol 5o mg/kg/die vom 6.-12.Tag

Wie aus Tab. 4 und Abb. 4 (s.S. 13) hervorgeht, waren Leukozytenzahlen und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit stark erhöht mit Maxima am 5. und 1o. Tag. Im Serum ließen sich am 5. Tag Antikörpertiter bis 1:64o, am 1o. Tag bis 1:1o 24o nachweisen. Vier von fünf Tieren erreichten aber erst am

Tab.4. Leukozyten/mm^3 (L), reziproke Titer der homologen Antikörper (T), Blutsenkung (B), Körpergewichte am 1. Tag (A) und bei der Sektion (S) in Gramm bei Gruppe II

Tier Nr. Gewichte		1. Tag	5. Tag	1o. Tag	15.Tag
11	L	6 1oo	12 5oo	26 1oo	9 6oo
A 236o	T	4o	8o	5 12o	1o 24o
S 182o	B	1/4	25/35	6o/11o	4/1o
12	L	5 ooo	18 6oo	15 9oo	16 8oo
A 265o	T	2o	16o	5 12o	1o 24o
S 2ooo	B	2/3	38/65	58/75	2/4
13	L	8 1oo	21 1oo	2o 3oo	13 1oo
A 21oo	T	2o	32o	1 28o	1o 24o
S 182o	B	2/4	24/78	18/48	2/3
14	L	8 7oo	11 ooo	26 4oo	22 9oo
A 217o	T	2o	64o	64o	5 12o
S 181o	B	1/2	13/38	23/49	9/24
15	L	4 4oo	7 1oo	17 7oo	13 ooo
A 255o	T	2o	16o	1o 24o	1o 24o
S 173o	B	1/2	39/89	115/14o	-

Abb. 4. Leukozytenverlauf bei Gruppe II



15. Tag ihren höchsten Wert (1:512o bis 1:1o24o).

Die Keimzahlen im Urin (s. Tab.5) fielen sehr schnell ab: Am 1o. Tag waren nur noch bei drei Tieren E. Coli nachweisbar, und bei der Sektion waren die vier gewinnbaren Urinproben steril. Nur bei Nr. 15 war die linke Niere am 15. Tag noch nicht keimfrei.

Histologische Nierenbefunde bei Gruppe II

Histologisch zeigen die rechten Nieren bei den Tieren Nr. 12, 13 und 14 geringe fleckförmige, vorwiegend rundzellige interstitielle Infiltrate, besonders an der Mark - Rindengrenze und in der Rindenregion, z.T. jedoch auch im Schleim-

Tab. 5. Zehnerlogarithmen der Keimzahlen im Urin und im Nierengewebe (pro ml bzw. pro g Gewebe) und Nierengewichte

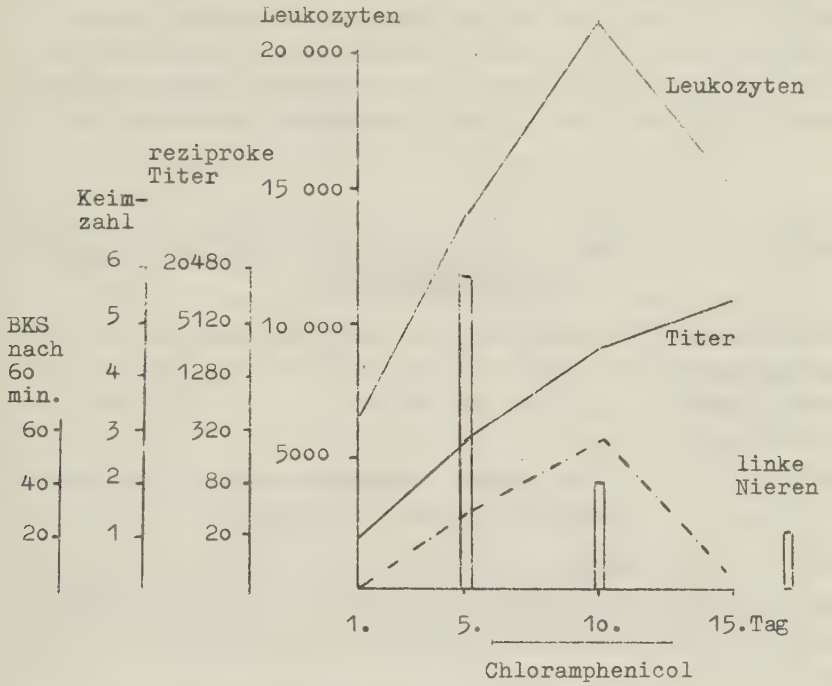
Tier	Urin				Niere		Nierengewicht	
Nr.	1.Tag	5.Tag	1o.Tag	15.Tag	rechts	links	rechts	links
11	o	6,3	5	o	o	o	7,5g	18 g
12	o	6,5	3,3	o	o	o	12 g	23,5g
13	o	5	o	o	o	o	9 g	23,5g
14	o	5	o	o	o	o	8 g	57,5g+)
15	o	6	3,3	keinUrin	o	6	8 g	13 g

+) = Pyonephrose

hautbindegewebe des Nierenbeckens. Die rechten Nieren der beiden anderen Tiere sind unauffällig.

In der vorgeschädigten linken Niere kann ausnahmslos bei jedem Tier dieser Gruppe eine meist schwere interstitielle Entzündung nachgewiesen werden. Der Entzündungsprozeß besteht aus lymphozytären und leukozytären Infiltraten, die herdförmig zur Destruktion von Harnkanälchen und stellenweise auch von Glomerula geführt haben. Daneben findet man auch unterschiedlich große Abszedierungen meist in der Rindenregion und Papillennekrosen sowie zahlreiche Leukozytenzylinder in den Tubuluslichtungen und eine bereits mehr oder minder stark ausgeprägte interstitielle Fibrose. Schließlich sind immer wieder eigenartige kleine tuberkuloide Granulome nachweisbar, ähnlich denen, wie sie in der Literatur (H.U. ZOLLINGER in: Spezielle Pathologische Anatomie von DOERR und UEHLINGER, Band 3, Niere und ableitende Harnwege, S. 46o) nach Cortisonbehandlung beschrieben wurden. Derartige Granulome fehlen lediglich bei Tier Nr. 15, bei dem die entzündlichen Veränderungen insgesamt deutlich weniger stark ausgeprägt sind als bei den übrigen Tieren dieser Gruppe. Am Rand der destruierenden Entzündungsprozesse fallen häufig ektatische Harnkanälchen auf. Der Grad der Entzündung ist als schwer zu bezeichnen (++++ und +++; bei Nr. 15 dagegen nur ++).

Abb. 5. Übersicht über die Mittelwerte bei Gruppe II



Säulen: mittlerer Zehnerlogarithmus der Keimzahlen
BKS: -.-.-.

Zusammenfassung der Ergebnisse bei Gruppe II: Die Versuchstiere reagieren auf die Infektion mit einer erheblichen Leukozytose bis auf 26 ooo/mm^3 und mit einer starken Bildung homologer Antikörper, die bei vier von fünf Kaninchen bereits am 5. Tag, also 3 Tage nach Keiminjektion erkennbar ist. Dieser Anstieg wird auch durch die am 6. Tag einsetzende Chloramphenicoltherapie nicht sichtbar beeinträchtigt. Die günstige Entwicklung des bakteriologischen Urinbefundes fällt also zusammen mit Therapie, Leukozytose und Titeranstieg. Welche der genannten passiven und aktiven Abwehrkomponenten am meisten dazu beigetragen hat, läßt sich nicht entscheiden, doch fällt auf, daß Nr. 15 bei ähnlicher

humoraler Reaktion meistens etwas tiefere Leukozytenwerte und als einziges Tier bei der Sektion noch Keime in der Niere aufzuweisen hat, wobei das Organ aber nicht ganz so stark geschädigt ist wie es die der anderen Kaninchen sind, deren Nieren zwar steril, doch weitgehend zerstört sind.

Gruppe III - Pyelonephritis bei Behandlung mit Prednisolon und Chloramphenicol

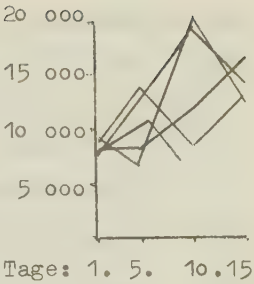
Versuchstiere : 5 Kaninchen (Nr. 438, 481, 631, 16 und 17)
Anfangsgewicht : 2 000 - 3 550 g
Versuchszeit[+)] : 9. - 23. 3. 1967
Infektionsdosis: 15×10^8 E. Coli O 18
Therapie : Prednisolon 4 mg/kg/die vom 5. - 12. Tag
Chloramphenicol 50 mg/kg/die vom 6.-12. Tag

Tab. 6. Leukozytenzahl/mm^3 (L), reziproke Titer der homologen Antikörper (T), Blutsenkungsreaktion (B), Körpergewichte am Anfang (A) und bei der Sektion (S) in Gramm bei Gruppe III

Tier Nr. Gewichte		1. Tag	5. Tag	10. Tag	15. Tag
438	L	9 300	13 700	8 600	13 400
A 3550	T	80	1 280	5 120	5 120
S 3300	B	2/3	45/83	110/120	-
481	L	8 400	8 500	12 100	17 000
A 3470	T	40	320	20 480	10 240
S 3120	B	2/4	50/88	110/122	2/5
631	L	9 400	6 800	20 700	12 600
A 2960	T	20	1 280	20 480	20 480
S 2660	B	1/2	40/85	40/48	-
16	L	8 000	13 200	19 600	14 600
A 2610	T	20	160	20 480	20 480
S 2320	B	1/2	27/50	24/32	2/4
17	L	7 800	11 000	7 300(9.Tag)-	
A 2000	T	80	160	10 240	-
S 1220	B	1/1	50/99	15/45	-

[+)] Vor Ende der Versuchszeit verendete Nr. 17 am 9. Tag

Abb. 6. Leukozyten bei Gruppe III



Die Leukozytenzahlen verliefen, wie Tab. 6 und Abb. 6 demonstrieren, ziemlich uneinheitlich: Nr. 631 und 16 zeigten ein hohes Maximum am 1o. Tag, Nr. 481 einen kontinuierlichen Anstieg bis zur Sektion und Nr. 438 eine Auf - und Ab - Bewegung. Die am 1o. Tag mittel bis stark erhöhte Blutsenkungsreaktion war bei zwei Tieren am 15.Tag wieder zur Norm zurückgekehrt. Die Titer der homologen Antikörper stiegen kontinuierlich an auf 1:512o bis 1:2o 48o, Werte, die im Schnitt noch über denen der nur mit Chloramphenicol behandelten Tiere lagen.

Die Keimzahlen im Urin (Tab. 7) sanken ähnlich wie bei Gruppe II bis zum 1o. Tag um mehrere Zehnerpotenzen ab, zwei Proben waren sogar steril, stiegen aber nach Absetzen der Therapie bis zur Sektion wieder deutlich an. Drei von vier linken Nieren enthielten am 15. Tag noch Keime; eine war steril.

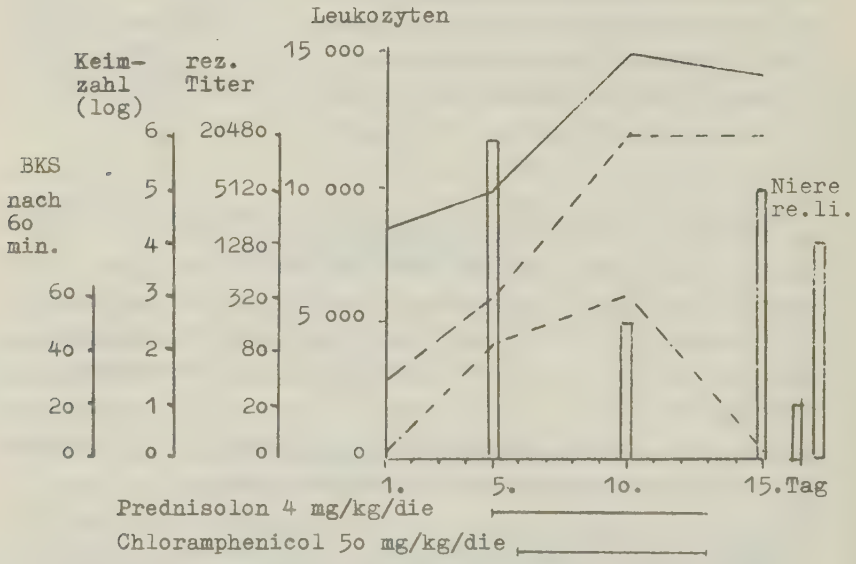
Tab. 7. Zehnerlogarithmen der Keimzahlen im Urin und im Nierengewebe (pro ml bzw. pro g Gewebe) bei Gruppe III

Tier Nr.	Urin				Niere	
	1.Tag	5.Tag	1o.Tag	15.Tag	rechts	links
438	o	6,8	4,o	5,8	4,5	4,7
481	o	>7	o	5,5	o	o
631	o	>7	4,3	5,9	o	5,3
16	o	4,8	o	4,9	o	3,9
17	o	3,4	(4,5)	-	o	(5,5)

( ) = Untersuchungsmaterial des am 9. Tag verendeten Tieres war nicht ganz frisch

Die Nieren wogen (rechts / links) 13,5/27 g (438), 13/37g (481), 11/24 g (631), 14/25,5 g (16) und 7,3/14,6 g (17).

Abb. 7. Übersicht über die Mittelwerte von Gruppe III



Leukozyten —— Antikörpertiter - - - BKS -·-·-·-
Säulen: mittlerer Zehnerlogarithmus der Keimzahlen

Histologische Nierenbefunde bei Gruppe III

Die histologische Untersuchung ergibt bei den rechten Nieren durchweg einen als normal zu bezeichnenden Befund. In den präparativ vorgeschädigten linken Nieren ist eine meist deutlich ausgeprägte interstitielle Entzündung nachweisbar, die in ihrer Qualität der bereits bei Gruppe II beschriebenen entspricht. Papillennekrosen finden sich zwar nur bei zwei Tieren (Nr. 17 und Nr. 481), doch sind sowohl herdförmige als auch radiär streifige Abszesse und Leukozytenzylinder bei allen Tieren vorhanden. Tuberkuloide Granulome findet man lediglich bei Nr. 438 und 631. Die interstitielle Fibrose ist mit Ausnahme des am 9. Tag verendeten Kaninchens Nr. 17 bei den übrigen deutlich ausgeprägt. Insgesamt gesehen erscheint die entzündliche Reak-

tion in dieser Gruppe etwas weniger stark ausgeprägt als in Gruppe II, sie ist als ++ bis +++ zu bezeichnen, lediglich das Tier Nr. 481 weist eine sehr schwere (++++) interstitielle Entzündung der linken Niere auf.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Gruppe III: Während eines uneinheitlichen Leukozytenverlaufs stiegen die Antikörpertiter schon am 1o. Tag auf Werte bis 1:2o 48o, die sich bis zur Sektion nicht mehr wesentlich änderten. Die Titer zeigten also keine negative Beeinflussung durch die am 5. bzw. 6. Tag begonnene Prednisolon - und Chloramphenicolverabreichung. Die Keimzahlen im Urin sanken unter der Therapie stark ab, lagen aber nach Absetzen der Behandlung (12. Tag) bei Versuchsende wieder um eine oder mehr Zehnerpotenzen höher. Beachtet man neben den histologischen Befunden noch die Nierengewichte als Gradmesser für die Schädigung, so ergibt sich, daß trotz gegenüber Gruppe II längerer Dauer der Infektion die drei am 15. Tag noch Keime enthaltenden linken Nieren nicht im selben Ausmaß zerstört waren wie die bereits sterile von Nr. 481, in der praktisch kein funktionsfähiges Parenchym mehr vorhanden war.

Die ähnliche Entwicklung der Titerwerte der einzelnen Tiere zeigt im Hinblick auf die verschiedenen bakteriologischen und histologischen Befunde, daß eine Relation zwischen Keimzahlen und Titern nicht besteht, und daß insbesondere eine Ausschwemmung spezifischer Antikörper keine nachweisbare Auswirkung auf den Ablauf der Entzündung hat.

Gruppe IV - Pyelonephritis bei Behandlung mit Azathioprin und Chloramphenicol

Alle Tiere waren im Allgemeinzustand wesentlich stärker reduziert als die der Gruppen I - III, sie saßen während der ganzen Versuchszeit meist apathisch und reaktionslos im Käfig herum. Trotz der wie üblich am 2. Tag erfolgten Infektion

Tab. 8. Untersuchungsgut und Versuchsanordnung bei Gruppe IV

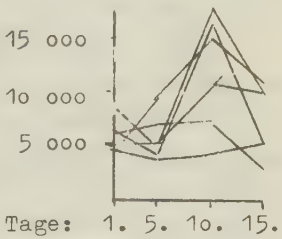
Versuchstiere Nr.	18, 19, 26 - 28	34 - 38
Versuchszeit	14. - 28. 3. 1967	1o. 4. - 24. 4. 1967
Anfangsgewicht	288o - 385o g	278o - 335o
Infektionsdosis	6 x $1o^8$	16 x $1o^9$
Tod vor 15. Tag	27 am 7. Tag	34, 35, 37 am 3.-6.Tag
Therapie	Azathioprin am 2.+3.Tag 1o mg/kg, am 4. +5.Tag 8, am 6.+7.Tag 6, am 8.+9.Tag 4 und vom 1o.-12.Tag 3 mg/kg/die Chloramphenicol 5o mg/kg vom 6.-12.Tag	

Tab. 9. Leukozyten/mm^3 (L), reziproke Titer der homologen Antikörper (T), Blutsenkungsreaktion (B), Körpergewichte am Anfang (A) und bei der Sektion (S) in Gramm bei Gruppe IV

Tier Nr. Gewichte		1. Tag	5. Tag	1o.Tag	15. Tag
18	L	6 1oo	4 2oo	16 3oo	5 3oo
A 342o	T	o	64o	2o 48o	2o 48o
S 194o	B	1/3	75/98	13o/139	8/18
19	L	8 6oo	4 9oo	17 9oo	1o 3oo
A 385o	T	o	64o	1o 24o	2o 48o
S 336o	B	1/2	2o/36	3o/49	3/4
26	L	5 8oo	7 ooo	7 3oo	2 9oo
A 385o	T	4o	64o	5 12o	2o 48o
S 24oo	B	1/3	71/1o2	1oo/143	7o/1o5
28	L	5 ooo	5 2oo	1o 9oo	1o 2oo
A 32oo	T	4o	1 28o	5 12o	2o 48o
S 272o	B	2/5	35/59	38/42	2/3
36	L	4 8oo	3 8oo	4 3oo	5 3oo
A 278o	T	1o	1 28o	1o 24o	5 12o
S 183o	B	1/2	19/49	56/69	3/6
38	L	4 4oo	8 5oo	15 7oo	11 ooo
A	T	4o	2 56o	1o 24o	4o 96o
S	B	2/3	28/56	34/59	8/14

stiegen die Leukozytenzahlen bis zum 5. Tag nicht an mit einer Ausnahme, erst am 1o. Tag erreichten vier der sechs überlebenden Tiere während der geringeren Azathioprinverabreichung Spitzen bis zu 17 9oo; am Sektionstag lagen noch 3 Werte über, aber auch einer wesentlich unter der Ausgangs-

Abb. 8. Leukozyten bei Gruppe IV



zahl (s. Tab. 9 und Abb. 8). Die am 5. und 1o. Tag bei allen Kaninchen beschleunigte Blutsenkung kehrte bis zum 15. Tag bei der Hälfte wieder zu Normwerten zurück.

Obwohl Azathioprin drei Stunden vor der Keiminjektion verabreicht wurde, stiegen die Antikörpertiter auf 1:64o bis 1:256o am 5. Tag und 1:512o bis 1:4o 96o am 1o. und 15. Tag.

Die Keimzahlen im Urin (Tab. 1o) verliefen nach anfangs ähnlichen Werten uneinheitlich: zwei Harnproben waren am 1o., zwei am 15. Tag steril. Die linken Nieren enthielten alle noch $1o^4$ bis $1o^6$ Bakterien/g. Bei den in drei rechten Organen nachgewiesenen Keimen dürfte es sich um Verunreinigungen beim Homogenisieren handeln, zumal eine Entzündung histologisch nicht gefunden werden konnte.

Tab. 1o. Zehnerlogarithmen der Keimzahlen im Urin und im Nieren gewebe (pro ml bzw. pro g Gewebe) und Nierengewichte

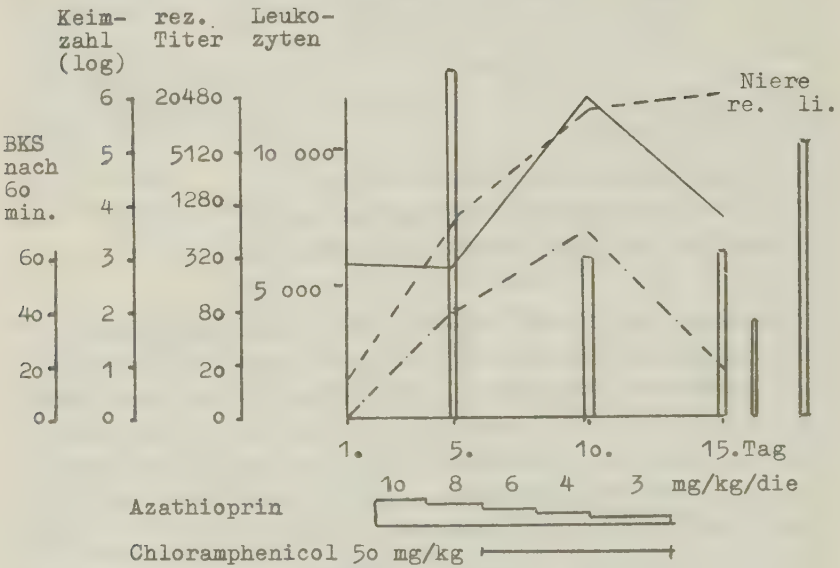
Tier Nr.	Urin 1.Tag	5.Tag	1o.Tag	15. Tag	Nierenkeime rechts	links	Nierengewicht rechts	links
18	o	6,3	4,6	3,9	3	5,6	8g	27g
19	o	7,5	o	4,8	o	5,6	13g	23g
26	o	6	o	6,3	3,9	6,3	11g	24g
28	o	7,5	4,3	3,6	o	4,3	14g	27g
36	o	5,3	4,3	o	4	4,8	11g	47g+)
38	o	6,3	5	o	o	4	11g	23g

+) Nierenbecken hochgradig erweitert

Histologische Nierenbefunde bei Gruppe IV

Histologisch findet man an der rechten Niere lediglich bei Nr. 35 einen auffallenden Befund. Dieses Tier zeigt an der Mark - Rindengrenze eine starke Blutfülle und fleckförmige Blutungen in der Nierenrinde. Fast alle Glomerulumkapilla-

Abb. 9. Übersicht über die Mittelwerte von Gruppe IV



Leukozyten —— Antikörpertiter - - - BKS -·-·-·
Säulen : mittlerer Zehnerlogarithmus der Keimzahlen

ren enthalten massive Fibrinthromben. Daneben findet man in der Rinde abszeßartige Infiltrate und frische Hauptstücknekrosen. Dieser Befund entspricht dem bei einem Shwartzman-Sanarelli - Phänomen. Die vorgeschädigten linken Nieren weisen auch in dieser Gruppe die bereits bei den vorangegangenen beschriebene unterschiedlich stark ausgeprägte interstitielle Entzündung mit lymphozytären und aus eosinophilen Leukozyten bestehenden Infiltraten auf. Abszesse, Leukozytenzylinder und Papillennekrosen sind in fast allen Nieren vorhanden. In zwei Organen (Nr. 26 und Nr. 28) finden sich wieder kleine tuberkuloide Granulome. Die interstitielle Fibrose im Entzündungsgebiet ist in allen Nieren am 15. Tag meist deutlich nachweisbar. Sie fehlt lediglich bei den zwischen dem 5. und 7. Versuchstag gestorbenen Tieren (Nr.

27, 35 und 37). Das Ausmaß der Entzündung in den linken Nieren ist im wesentlichen mit +++ oder ++++, bei zwei Tieren (Nr. 19 und 35) nur mit ++ zu bezeichnen.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Gruppe IV: Das drei Stunden vor der Keiminjektion verabfolgte Azathioprin konnte die Mobilisierung von Antikörpern nicht bremsen. Dagegen zeigte sich ein deutlicher zytostatischer Effekt, ablesbar an der Zahl der Leukozyten bis mindestens zum 5. Tag. Der starke Leukozytenanstieg am 10. Tag kam wohl dadurch zustande, daß die zu dieser Zeit verabreichte Azathioprinmenge bereits nicht mehr so sehr zytostatisch wirken konnte wie die anfangs gegebenen höheren Dosen.

Trotz starker Antikörperausschwemmung und gleicher antibiotischer Therapie wie bei Gruppe II und III waren in allen linken Nieren noch E. Coli nachweisbar. Dabei war das Parenchym meist weitgehend zerstört.

Gruppe V - Pyelonephritis bei Behandlung mit Immunserum und Chloramphenicol

Tab. 11.

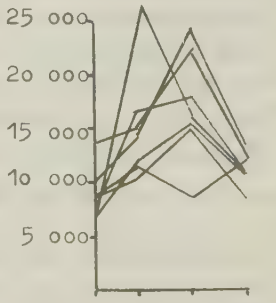
Versuchstiere Nr.	29, 31 - 33, 50	86 - 88
Versuchszeit	6. - 20.4. 1967	23. 5. - 6. 6. 1967
Anfangsgewicht	3080 - 3850 g	2370 - 3750 g
Infektionsdosis	5×10^8	6×10^8 E. Coli
Tod vor 15. Tag	Nr.50 (Ileus) 9.T.	-
Therapie	am 5. Tag 5 ml Immunserum intravenös	
Immunserumtiter	1 : 10 240	1 : 20 480
	vom 6.-12. Tag Chloramphenicol 50 mg/kg	

Wie aus Abb. 9 und Tab. 12 (S.24) hervorgeht, stieg die Zahl der Leukozyten unterschiedlich stark an meist zu einem Gipfel am 10. Tag und lag am 15. Tag (außer bei Nr. 86) noch deutlich über der Anfangshöhe. Dagegen erreichte die Blutsenkungsreaktion ihre höchsten Werte am 5. Tag

Tab. 12. Leukozyten/mm^3 (L), reziproke Titer der homologen Antikörper (T), Blutsenkung (B), Körpergewichte am Anfang (A) und bei der Sektion (S) in Gramm bei Gruppe V

Tier Nr. Gewichte		1. Tag	5. Tag	1o. Tag	15. Tag
29	L	7 ooo	12 3oo	15 5oo	1o 5oo
A 38oo	T	8o	4o	2o 48o	2o 48o
S 325o	B	2/3	23/54	14/33	2/4
31	L	8 5oo	11 4oo	8 6oo	12 ooo
A 385o	T	32o	64o	1o 24o	5 12o
S 313o	B	1/2	35/67	21/54	2/3
32	L	5 ooo	14 7oo	24 5oo	13 3oo
A 36oo	T	8o	64o	2o 48o	2o 48o
S 287o	B	1/2	38/7o	23/58	2/3
33	L	6 6oo	26 7oo	16 1oo	12 1oo
A 3o8o	T	8o	64o	2o 48o	2o 48o
S 264o	B	2/3	8o/121	78/131	15/35
86	L	8 6oo	1o 3oo	15 ooo	8 5oo
A 237o	T	8o	1 28o	5 12o	5 12o
S 213o	B	1/2	29/6o	2/3	2/5
87	L	13 9oo	15 ooo	22 3oo	12 8oo
A 264o	T	8o	32o	1o 24o	2o 48o
S 219o	B	2/3	7o/1o6	25/48	2/4
88	L	8 7oo	16 9oo	18 ooo	1o 9oo
A 375o	T	16o	2 56o	4o 96o	2o 48o
S 3o5o	B	1/3	116/13o	33/75	1/3

Abb. 1o. Leukozyten bei Gruppe V



und war bis zur Sektion wieder zur Norm zurückgekehrt. Die Bildung von Antikörpern war bei sechs von sieben Tieren ab dem 5. Tag nachweisbar; die Höchstwerte zwischen 1:512o und 1:4o 96o fanden sich (außer bei Nr.87) schon am 1o. Tag und blieben bis zum Versuchsende praktisch unverändert.

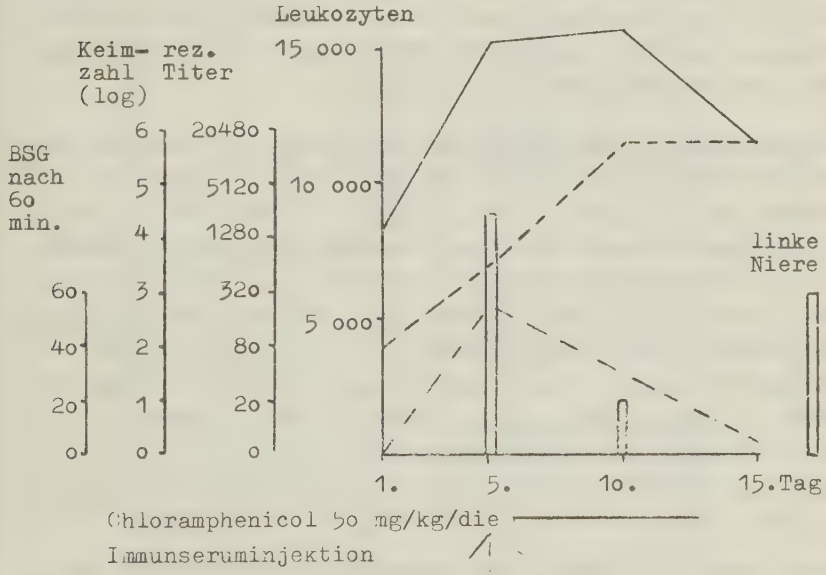
Der Urin enthielt am 5. Tag bei sechs von sieben Kaninchen Keimmengen zwischen $1o^4$ und $1o^7$, am 1o. Tag waren schon fünf Proben und am 15. Tag alle steril (s. Tab. 13). In den linken Nieren von fünf

Tieren waren bei der Sektion noch 10^3 - 10^4 Keime / g Gewebe nachweisbar, zwei linke Organe waren keimfrei.

Tab. 13. Zehnerlogarithmen der Keimzahlen im Urin und im Nierengewebe (pro ml bzw. pro g) und Nierengewichte

Tier	Urin				Niere		Nierengewicht	
Nr.	1.Tag	5.Tag	10.Tag	15.Tag	rechts	links	rechts	links
29	o	7	3,7	o	o	4,3	14 g	49,5g
31	o	4,3	o	o	o	4,5	10 g	49 g
32	o	5,8	o	o	o	o	12 g	70 g+)
33	o	6,5	3	o	o	4	12 g	50,5g
86	o	5,7	o	o	o	3,5	8,5g	15 g
87	o	o	o	o	o	4	8,5g	30 g
88	o	4,5	o	o	o	o	15 g	34 g

Abb. 11. Übersicht über die Mittelwerte bei Gruppe V



Leukozyten —— Antikörpertiter - - - BSG -·-·-·
Säulen : mittlerer Zehnerlogarithmus der Keimzahlen

Histologische Nierenbefunde bei Gruppe V

Die histologische Untersuchung ergibt für die rechten Nieren einen im wesentlichen unauffälligen Befund. Lediglich bei den Tieren Nr. 5o und 88 finden sich geringe fleckförmige oder streifige interstitielle Rundzellinfiltrate in der Rindenregion z.T. mit Ektasie angrenzender Harnkanälchen. Die linken Nieren zeigen dagegen eine schwere interstitielle rundzellige und leukozytäre Entzündung mit Abszeßbildungen, Leukozytenzylindern in den Harnkanälchenlichtungen, kompressiven Glomerulumveränderungen, Papillennekrosen und z.T. perifokaler Ektasie erhaltener Tubuli. Vereinzelt liegen wiederum tuberkuloide Granulome vor. Die interstitielle Fibrose im Entzündungsgebiet ist in allen linken Nieren deutlich ausgeprägt. Die histologisch nachweisbaren Veränderungen zeigen somit ein ausgesprochen buntes Bild und entsprechen im wesentlichen denen der schon beschriebenen Gruppen. Der Schweregrad der Entzündung in den linken Nieren schwankt zwischen +++ und ++++.

Zusammenfassung der Ergebnisse vom Gruppe V: Wenn auch die Urinkeimzahlen nach Beginn der Therapie sehr schnell absinken (ähnlich wie bei Gruppe II), so sind doch zur Zeit der Tötung in den linken meist massiv geschädigten Nieren bei fünf von sieben Tieren noch jeweils $1o^3$ - $1o^4$ Bakterien/g nachweisbar. Trotz dieses Fortbestehens der Infektion zeigt die Blutsenkungsreaktion am 15. Tag schon wieder Normwerte, während die Leukozyten nach Gipfeln bis zu 26 7oo /mm^3 zu dieser Zeit noch ein erhöhtes Niveau aufweisen. Die Titerspitzen der Antikörper sind schon am 1o. Tag feststellbar und ändern sich nicht mehr wesentlich bis zum Sektionstag.

Eine günstige Wirkung des verabreichten Immunserums läßt sich nicht beobachten, auch bleibt der Antikörpertiteranstieg unbeeinflußt; es tritt weder eine Sperrung der Antikörperbildung noch eine quantitativ bemerkbare Titererhöhung ein, was man ja auch nicht erwarten würde.

Gruppe VI - Pyelonephritis bei Behandlung mit Azathioprin, Prednisolon und Chloramphenicol

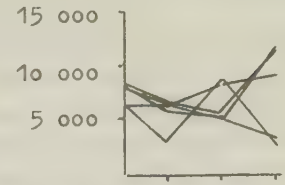
Tab. 14

Versuchstiere Nr.	39 - 43	75 und 76
Versuchszeit	11.-25. 4. 1967	19.4. - 3.5. 1967
Anfangsgewicht	2300 - 3300 g	2410 und 2490 g
Infektionsdosis	19 x 10^8	7 x 10^8 E.Coli O 18
Therapie	Azathioprin 10-3 mg/kg wie bei Gruppe IV	
	Prednisolon vom 5. - 12. Tag 4 mg/kg	
	Chloramphenicol vom 6.-12.Tag 50 mg/kg	

Tab. 15. Leukozyten/mm^3 (L), reziproke Titer der homologen Antikörper (T), Blutsenkungsreaktion (B), Körpergewichte am Anfang (A) und bei der Sektion (S) in Gramm

Tier Nr. Gewichte		1.Tag	5.Tag	10. Tag	15. Tag
39	L	7 700	6 400	5 400	3 400
A 2870	T	40	80	5 120	20 480
S 2060	B	3/8	46/90	54/87	14/29
40	L	6 400	3 200	9 000	2 900
A 3100	T	40	160	2 560	5 120
S 2530	B	1/2	32/91	120/138	12/29
41	L	8 400	6 800	5 900	11 300
A 3300	T	40	640	20 480	20 480
S 2680	B	2/5	28/40	25/48	18/37
76	L	6 200	6 400	8 300	9 200
A 2410	T	20	640	10 240	5 120
S 2040	B	1/2	88/132	4/8	9/21
42	L	5 100	10 200	2 900	8 000
A 2670	T	10	1 280	10 240	5 120
S 2590	B	1/2	11/32	9/16	2/6
43	L	8 000	6 000	5 200	12 100
A 2300	T	160	320	10 240	5 120
S 2100	B	2/4	9/23	9/14	2/6
75	L	14 100	8 500	13 800	9 300
A 249[illegible]	T	80	1 280	20 480	40 960
[illegible]	B	1/3	18/42	46/80	1/3

Abb. 12 Leukozyten bei Nr. 39 - 41, 43 und 76



Wie aus Abb. 12 hervorgeht, verliefen die Leukozytenzahlen bei den Tieren mit histologisch gesicherter Pyelonephritis (Nr. 39 –41, 76) in einem gegenüber den bisher beschriebenen Versuchen schmalen Bereich, nie wurde das Doppelte des Ausgangswertes überschritten; es ist also ein deutlicher zytostatischer Effekt der Therapie sichtbar. Die Bildung von Antikörpern war, die Tiere ohne histologisch nachweisbare Pyelonephritis (42, 43, 75; s.S. 29) mitgerechnet, bei fünf von sieben Kaninchen am 5. Tag nachweisbar (zwei und mehr Titerstufen höher als am 1. Tag), vier erreichten schon am 1o. Tag einen Maximaltiter zwischen 1:512o und 1:2o 48o, der sich bis zur Sektion nicht mehr wesentlich änderte (s. Tab. 15). Weiterhin war die am 5. und 1o. Tag teilweise stark beschleunigte Senkung auch am 15. Tag noch nicht zur Norm zurückgekehrt außer bei Nr. 42, 43 und 75.

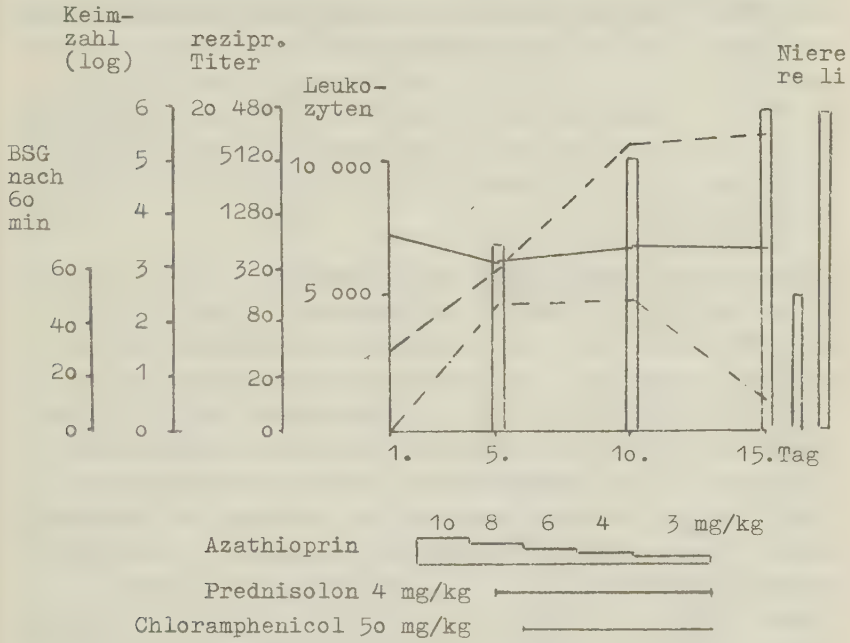
Bei Nr. 39 - 41 und 76 stiegen die Keimzahlen im Urin vom 5. - 15. Tag kontinuierlich an; insgesamt waren in fünf linken und drei rechten Nieren bei der Sektion noch Keime nachweisbar zwischen $1o^3$ und $>1o^6$/g Gewebe (s. Tab. 16).

Tab. 16. Zehnerlogarithmen der Keimzahlen im Urin und im Nierengewebe (pro ml bzw. pro g Gewebe) und Nierengewichte bei Gruppe VI

Tier	Urin				Niere		Nierengewicht	
Nr.	1.Tag	5.Tag	1o.Tag	15.Tag	rechts	links	rechts	links
39	o	5,6	6,3	>6	3,7	>6	9 g	27 g
4o	o	4,5	6	>6	3,5	5,8	14 g	29 g
41	o	o	3,5	4,3	3	5,9	11 g	19 g
76	o	4	4,8	>5	o	>5	11 g	29 g
42	o	o	o	o	o	o	11 g	14,5g
43	o	7	3,3	3	o	3,3	9 g	1o g
75	o	o	o	o	o	o	9 g	17 g+)

+) = Im Nierenbecken gestauter Urin mitgewogen

Übersicht über die Mittelwerte von Nr. 39 - 41 und 76 (VI)



Leukozyten ——— Antikörpertiter - - - BSG -.-.-.
Säulen: mittlerer Zehnerlogarithmus der Keimzahlen

Histologische Nierenbefunde bei Gruppe VI

Bei der histologischen Untersuchung findet man an den rechten Nieren meist keine Besonderheiten mit Ausnahme von Tier Nr. 4o, bei dem die rechte Niere an der Mark - Rindengrenze geringe lympho - histiozytäre interstitielle Infiltrate und subkapsulär fleckförmige Tubulusepithelverkalkungen aufweist, und von Tier Nr. 41, bei dem einzelne Kapillarschlingen der Glomeruli fibrinoid - nekrotisch sind, die Glomerulumkapillaren vereinzelt Fibrinpräzipitate und die Harnkanälchen z.T. Hämoglobin - oder Erythrozytenzylinder enthalten. Die präparativ vorgeschädigten linken Nieren zeigen insofern eine Besonderheit, als hier bei drei Tieren dieser Gruppe (Nr. 42, 43 und 75) an dem histologisch

untersuchten Gewebsmaterial praktisch keine entzündlichen Reaktionen feststellbar sind. Es finden sich lediglich herdförmige Tubulusdilatationen und bei Nr. 42 eine frische reaktionslose Nekrose in der Papillenregion. Bei den übrigen Tieren entspricht der interstitielle Entzündungsprozeß in seiner Qualität dem schon bei den anderen Gruppen beschriebenen und ist im Schweregrad durchschnittlich mit +++ zu bewerten.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Gruppe VI: Sieben Kaninchen wurden mit ähnlichen Bakterienmengen infiziert. Drei Tiere (Nr. 42, 43 und 75) zeigten histologisch an den linken Nieren praktisch keine entzündliche Reaktion trotz anfangs hoher Urinkeimzahl bei einem Kaninchen (Nr. 43); möglicherweise lagen hier ein oder mehrere bakterienhaltige Herde außerhalb der Schnittebene. Bei den aus drei rechten Nieren isolierten Keimen handelte es sich wohl um Verunreinigungen, zumal diese Organe keine pyelonephritischen Veränderungen aufwiesen. Vier linke Nieren waren schwer geschädigt. Die drei Stunden vor Keiminjektion begonnene Azathioprinmedikation hatte nur einen zytostatischen Effekt, bewirkte jedoch keine Hemmung der Antikörperbildung. Die antibiotische Therapie zeigte im Gegensatz zu den bisher besprochenen Gruppen keine sichtbare Beeinflussung der Keimzahlen. Eine Relation zwischen Titerhöhe, Leukozytenverlauf und Entzündungsgrad der Nieren besteht nicht, auch bei Kaninchen mit weniger oder nicht geschädigten linken Nieren (Nr. 42, 43 und 75) konnten ähnlich hohe Antikörpertiter und Leukozytenwerte bestimmt werden. Bei den letztgenannten Tieren ist die Blutsenkung am 15. Tag wieder normal, bei den anderen noch beschleunigt.

Gruppe VII - Pyelonephritis bei Behandlung mit Azathioprin und Prednisolon in doppelter Dosierung gegenüber Versuch VI und Chloramphenicol

Versuchstiere : 6 Kaninchen; Nr. 77 - 82, 2330 - 2600 g
Versuchszeit : 28. 4. - 12. 5. 1967
Infektionsdosis: 3 x 10^8 E. Coli O 18
Therapie : Azathioprin am 2.+3.Tag 20 mg/kg, am 4.+5. Tag 16, am 6.+7.Tag 12, am 8.+9.Tag 8 und vom 10.-12.Tag 6 mg/kg/die
Prednisolon vom 5.-12.Tag 8 mg/kg
Chloramphenicol vom 6.-12.Tag 50 mg/kg

Tab. 17. Leukozyten/mm^3 (L), reziproke Titer der homologen Antikörper (T), Blutsenkung (B), Körpergewichte am Anfang (A) und bei der Sektion (S) bei Gruppe VII

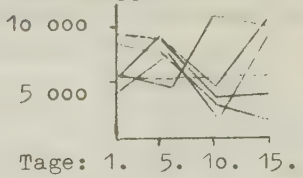
Tier Nr. Gewichte		1.Tag	5.Tag	10.Tag	15.Tag
77	L	5 600	9 400	3 500	3 700
A 2330 g	T	80	40	5 120	5 120
S 2090g	B	o/o	38/79	29/55	5/7
78	L	8 600	7 900	2 700	1 500
A 2400g	T	40	80	5 120	1 280
S 2100g	B	1/2	31/60	15/45	5/7
79	L	5 400	5 500	5 400	5 600
A 2340g	T	20	1 280	40 960	40 960
S 2280g	B	1/2	32/71	20/41	4/8
80	L	9 600	9 300	4 300	9 100
A 2560g	T	320	320	40 960	20 480
S 2660g	B	3/4	4/5	3/5	4/9
81	L	5 600	4 500	11 100	10 000
A 2600g	T	160	80	2 560	2 560
S 2320 g	B	3/5	23/45	2/3	3/5
82+)	L	4 200	7 700	2 700	10 600
A 2620g	T	640	2 560	20 480	2 560
S 2440g	B	2/3	2-	2/4	1/3

+) = histologisch war keine Pyelonephritis nachweisbar

Wie aus Tab.17 und Abb.14 (S.32) hervorgeht, bewegten sich die Leukozytenzahlen bei Ausgangswerten zwischen 4 200 und 9 600 vom 5. - 15. Tag im Bereich von 1 500 - 11 100/mm^3;

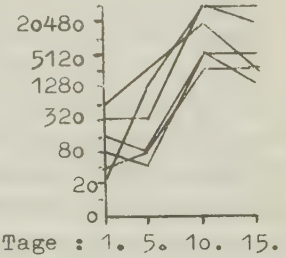
die Mittelwerte (s. Abb. 16) zeigten nur geringe Schwankungen.

Abb. 14. Leukozyten bei Gruppe VII



Die Bildung von Antikörpern war bei vier von sechs Tieren am 5. Tag noch nicht feststellbar, doch zeigten alle Tiere schon am 1o. Tag ihren höchsten Titer, der bei zwei Tieren bis zum 15. Tag wieder etwas absank (s. Tab. 17 und Abb. 15).

Abb. 15. Antikörpertiter bei Gruppe VII



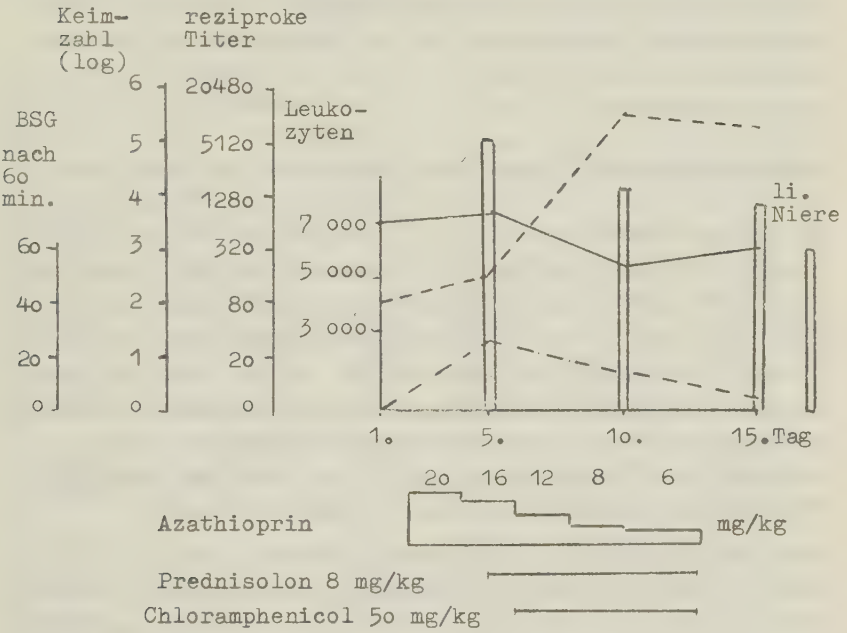
Die Blutsenkung war nach mittelstarker Beschleunigung am 5. und 1o. Tag (außer bei Nr. 8o und 82) bis zum 15. Tag beinahe wieder normalisiert.

Die Keimzahlen im Urin (Tab. 18) verliefen uneinheitlich : Bei Nr. 77 und 82 war der Harn nach anfangs niedrigen Bakterienmengen steril, bei den anderen bewegten sich die Keimbefunde ohne große Schwankung im Bereich von $1o^4$ - $1o^6$/ml. Die linken Nieren von Nr. 77 - 81 enthielten am 15. Tag alle noch $1o^4$ - $1o^5$ Keime/g, die rechten waren steril.

Tab. 18. Zehnerlogarithmen der Keimzahlen im Urin und im Nierengewebe (pro ml bzw. pro g Gewebe) und Nierengewichte bei Gruppe VII

Tier Nr.	Urin 1.Tag	5.Tag	1o.Tag	15.Tag	Niere rechts	links	Nierengewicht rechts	links
77	o	3	o	o	o	5,3	8,5g	22 g
78	o	4,3	4,8	3,7	o	4,8	9 g	18 g
79	o	>6	5,7	6	o	5,3	11 g	29,5g
8o	o	6,3	5,8	5,7	o	5,7	9 g	11 g
81	o	5,8	4,7	>6	o	5,3	11 g	26 g
82	o	3,5	o	o	o	o	9 g	11 g

Abb. 16. Übersicht über die Mittelwerte bei Gruppe VII (ohne Nr. 82)



Leukozyten —— Antikörpertiter - - - BSG -·-·-·
Säulen: mittlerer Zehnerlogarithmus der Keimzahlen

Histologische Nierenbefunde bei Gruppe VII

Die rechten Nieren erweisen sich makroskopisch und histologisch als frei von entzündlichen Veränderungen, ebenso die linke, präparativ vorgeschädigte Niere des Tieres Nr. 82, bei der jedoch eine deutliche Erweiterung des Nierenbeckens vorliegt. Bei den übrigen Tieren finden sich interstitielle herdförmige oder segmentär angeordnete entzündliche Infiltrate, die aus Lymphozyten und eosinophilen Leukozyten bestehen. Alle diese Nieren zeigen Leukozytenzylinder in zahlreichen Harnkanälchen, unterschiedlich große Abszesse und eine deutliche interstitielle Fibrose. Die Glomerulumveränderungen sind sekundär und bestehen aus einer Fibrose

der Bowmanschen Kapseln in den Entzündungsgebieten. Bei Tier Nr. 78 finden sich vom Markkegel bis zur Rinde reichende Nekrosen mit breiten leukozytären Randsäumen. Diese entzündlichen Veränderungen in den linken Nieren (mit Ausnahme von Nr. 82) werden mit +++ und in einem Fall (Nr. 8o) mit ++ bezeichnet.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Gruppe VII: Von sechs infizierten Tieren entwickelten fünf eine Pyelonephritis, die Nieren dieser Tiere waren (außer bei Nr. 8o) weitgehend zerstört bei ziemlich ähnlichem Keimgehalt. Möglicherweise ist die Tatsache, daß trotz nachgewiesener Stauung des Nierenbeckens (s. S. 33) sich nach der Keiminjektion bei Nr. 82 keine Pyelonephritis entwickelte, auf den deutlich über den bisher beobachteten Werten liegenden Anfangstiter zurückzuführen. Vielleicht ist auch der geringere Schädigungsgrad der linken Niere von Nr. 8o durch den ebenfalls übernormalen Titer von 1:32o am 1. Tag mitbedingt.

Unter der gleichzeitigen immunosuppressiven und antibiotischen Therapie sanken die Keimzahlen im Urin nicht wesentlich ab, wie dies z.B. bei Gruppe II, III oder V der Fall war. Die Bildung von Antikörpern erscheint abgebrochen: Drei Tage nach Keiminjektion (5.Tag) ist erst bei zwei Tieren ein Titeranstieg feststellbar; eventuell ist auch der geringere Maximaltiter bei drei Tieren (s. Abb. 15) auf die Behandlung zurückzuführen, obwohl die anderen Kaninchen höhere Werte aufweisen.

Gruppe VIII - Pyelonephritis bei Behandlung mit Chloramphenicol bereits 36 Stunden nach Keiminjektion

Versuchstiere Nr.	127 - 132, 3 16o - 3 89o g
Versuchszeit	2o. 7. - 3. 8. 1967
Infektionsdosis	$4 \times 1o^8$. Der in den Gruppen I - VII verwendete Stamm bekam vor der Keimaufbereitung eine Blutplattenpassage.

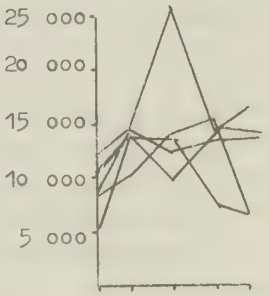
Tod vor dem 15.Tag: Nr. 132 am 4.Tag
Therapie : Chloramphenicol 5o mg/kg/die vom 4. Tag (erstmalige Applikation 36 Stunden nach der Keiminjektion) bis zum 12. Tag

Tab. 19. Leukozyten/mm^3 (L), reziproke Titer der homologen Antikörper (T), Blutsenkungsreaktion (B), Körpergewichte am Anfang (A) und bei der Sektion (S) bei Gruppe VIII

Tier Nr. Gewicht		1.Tag	4.Tag	8.Tag	12.Tag	15.Tag
127	L	12 5oo	14 6oo	12 5oo	13 5oo	13 7oo
A 332o g	T	16o	8o	2o 48o	1o 24o	5 12o
S 3ooo g	B	1/3	1o/22	23/48	2/4	1/2
128	L	8 6oo	1o 5oo	14 2oo	15 3oo	6 2oo
A 359o g	T	8o	2o	1o 24o	1o 24o	5 12o
S 32oo g	B	1/2	4o/75	56/94	2o/39	1/2
129	L	5 3oo	13 9oo	13 5oo	7 4oo	6 7oo
A 359o g	T	8o	4o	5 12o	2o 48o	2o 48o
S 248o g	B	2/3	13/27	56/95	1/3	2/3
13o	L	9 4oo	14 2oo	9 9oo	14 4oo	14 1oo
A 289o g	T	16o	8o	2o 48o	2o 48o	2o 48o
S 26oo g	B	-	17/25	45/84	11/23	5/12
131	L	1o 6oo	13 9oo	26 1oo	14 8oo	16 ooo
A 316o g	T	8o	4o	2o 48o	2o 48o	1o 24o
S 257o g	B	-	13/35	5o/11o	15/27	2/3

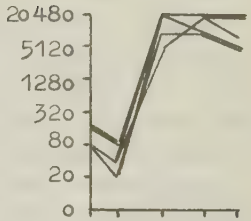
Wie aus Tab. 19 und Abb. 17 hervorgeht, lagen die Ausgangswerte der Leukozyten bei drei Tieren schon an der oberen Normgrenze (12 ooo nach SCHERMER (19). Nach einem Anstieg auf durchschnittlich 13 4oo am 4. Tag kam es, abgesehen von Nr. 131, zu keiner großen Steigerung mehr, die Zahlen bewegten sich am 8. und 12. Tag meist im Bereich zwischen 1o ooo und 15 ooo/mm^3. Zwei Tiere zeigten bei der Sektion noch erhöhte Werte, die anderen erreichten wieder etwa die Anfangshöhe.

Abb. 17. Leukozyten bei Gruppe VIII



Die Antikörpertiter (Tab. 19, Abb.18) stiegen nach einem bei allen Tieren feststellbaren Abfall um eine oder zwei Stufen am 4. Tag bis zum 8. Tag auf die Maximalwerte (1:1o 24o - 1:2o 48o) an, nur Nr. 129 erreichte seinen höchsten Titer erst am 12. Tag. Bis zum Versuchsende sanken die Titer bei drei Kaninchen wieder um 1 - 2 Stufen ab.

Abb. 18. Titer bei Gruppe VIII



Die Blutsenkung war bei zwei Tieren am 12. Tag und bei vier von fünf Tieren am 15. Tag wieder normal nach einer mittelstarken Beschleunigung am 4. und 8. Tag.

Im Urin waren am 4. Tag bei vier Tieren Keime nachweisbar (s. Tab. 2o), erst am 8. Tag fand man in allen Harnproben $1o^2$ - $1o^4$ Bakterien/ml. Das Absinken der Keimzahlen bei Nr. 128 und 131 ist außer der Therapie möglicherweise auch auf einen zeitweiligen Verschluß des Ureters zurückzuführen. Vier von fünf linken Nieren enthielten bei der Sektion noch $1o^5$ - $1o^7$ E. Coli/g, die rechten Nieren und die linke von Nr. 129 waren steril.

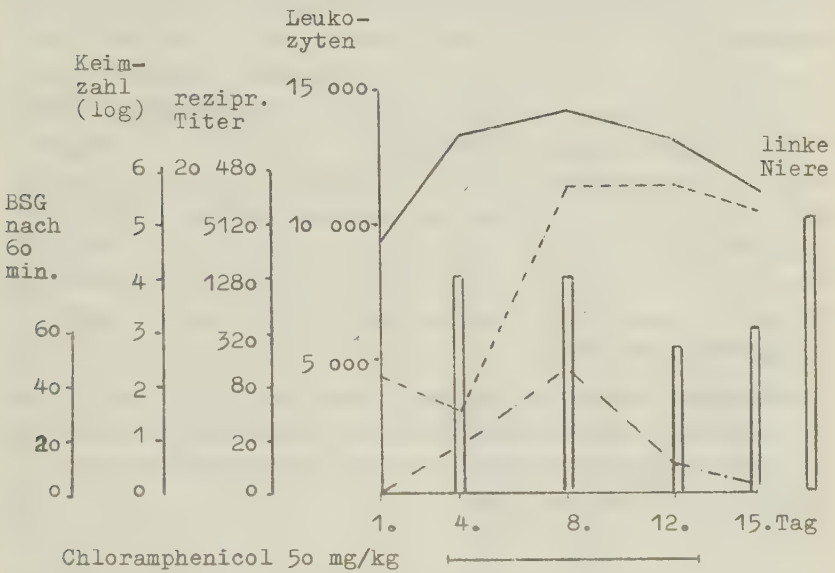
Tab. 2o. Zehnerlogarithmen der Keimzahlen im Urin und im Nierengewebe (pro ml bzw. pro g Gewebe) und Nierengewichte

Tier	Urin					Niere		Nierengewicht	
Nr.	1.T.	4.Tag	8.Tag	12.Tag	15.Tag	re.	links	rechts	links
127	o	6,3	4,3	7,7	7,6	o	7,5	9 g	11 g
128	o	5	4,8	o	o	o	6,7	11 g	65 g+)
129	o	5,3	4,7	2,5	4,5	o	o	9 g	23 g
13o	o	o	4,3	3,6	o	o	5,3	6,5g	24 g
131	o	4	2,3	o	3,6	o	6,3	11 g	42 g")

+) = einschließlich 15 g Eiter im Nierenbecken

") = einschließlich 3 g Eiter im Nierenbecken

Abb. 19. Übersicht über die Mittelwerte von Gruppe VIII



Leukozyten ——— Antikörpertiter - - - BSG -·-·-·
Säulen: mittlerer Zehnerlogarithmus der Keimzahlen

Histologische Nierenbefunde bei Gruppe VIII

Histologisch sind die rechten Nieren frei von entzündlichen Infiltraten. Bei Tier Nr. 129 findet man in der rechten Niere häufig etwas erweiterte Mittelstücke und bei Nr. 132 außerdem streifige Tubulusnekrosen im Bereich der Hauptstükke. Die linken Nieren zeigen dagegen eine meist schwere destruierende interstitielle Entzündung. Neben herdförmigen Nekrosen und Abszedierungen sind zahlreiche Leukozytenzylinder in Harnkanälchenlichtungen nachweisbar. Es besteht eine deutliche interstitielle Fibrose; z.T. findet man auch Papillennekrosen und tuberkuloide Granulombildungen. Die Entzündung ist bei fast allen Tieren als sehr stark (+++ und ++++) zu bezeichnen, bei Nr. 127 und 132 allerdings nur als mäßig schwer (++).

Zusammenfassung der Ergebnisse von Gruppe VIII: Die schon bei Versuchsbeginn an der oberen Normgrenze liegenden Leukozytenzahlen waren nach der Infektion mit einer Ausnahme (Nr. 131) nur mittelstark bis zu 14 600/mm^3 erhöht. Die Titerkurven (Abb. 18) verliefen ziemlich einheitlich; am 8. Tag war die Antikörperbildung bei vier von fünf Tieren bereits abgeschlossen. Der Titer blieb dann etwa auf gleicher Höhe oder fiel leicht ab, was aber in den anderen Laborwerten keine Parallele fand. Mit Ausnahme der linken Niere von Nr. 127, die allerdings noch am meisten Bakterien enthielt, waren alle vorgeschädigten Organe am 15. Tag weitgehend zerstört.

Trotz früheren Beginns der alleinigen antibiotischen Therapie konnte die Pyelonephritis in der Versuchszeit klinisch nur wenig beeinflußt werden, was in den bakteriologischen Befunden zum Ausdruck kommt.

Gruppe IX - Pyelonephritis bei Behandlung mit Azathioprin, Prednisolon und Chloramphenicol

Versuchstiere : Nr. 133 - 138, 3 050 - 3 640 g
Versuchszeit : 19.7. - 3.8. 1967
Infektionsdosis: 4 x 10^8 E.Coli (nach Blutplattenpassage, gleiche Keime wie bei Gruppe VIII)
Therapie : Chloramphenicol vom 4.Tag (erstmalige Injektion 36 Stunden nach Keiminjektion) bis 12. Tag
Azathioprin vom 0.Tag (=Tag vor der Operation bis 1. Tag je 20 mg/kg, am 2. und 3. Tag 16, am 4. und 5. Tag 12, am 6. und 7. Tag 8 und vom 8. - 12. Tag je 8 mg/kg
Prednisolon vom 0. - 12. Tag 8 mg/kg

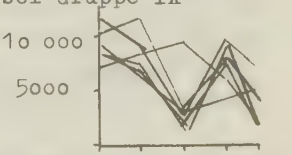
Tab. 21. Leukozyten/mm^3 (L), reziproke Titer der homologen Antikörper (T), Blutsenkung (B), Körpergewichte am Anfang (A) und bei der Sektion (S) in Gramm bei Gruppe IX

Tier Nr. Gewicht		0.Tag	4.Tag	8.Tag	12.Tag	15.Tag
133	L	9 600	6 600	2 900	9 900	7 200
A 3640	T	160	20	2 560	5 120	2 560
S 2920	B	1/2	9/18	21/54	9/19	1/2
134+)	L	7 200	8 500	9 600	6 200	1 900
A 3050	T	80	80	640	640	320
S 2750	B	1/3	4/9	3/6	2/5	1/3
135	L	7 800	7 600	1 700	7 600	3 400
A 3330	T	40	0	1 280	1 280	640
S 2530	B	1/2	37/81	28/68	10/18	2/4
136	L	8 700	7 000	1 600	9 400	1 700
A 3470	T	10	40	1 280	2 560	1 280
S 2 800	B	1/2	16/38	34/75	10/19	5/11
137	L	11 800	8 800	2 600	4 400	5 000
A 3150	T	80	40	2560	5 120	2 560
S 2670	B	1/2	14/32	24/55	16/37	13/28
138	L	10 400	11 800	3 200	7 700	4 000
A 3230	T	40	20	2 560	2 560	2 560
S 2370	B	1/2	26/56	29/67	11/22	1/3

+) = histologisch war keine Entzündung nachweisbar

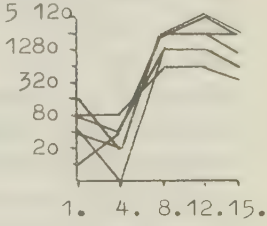
Wie aus Abb. 20 und Tab. 21 hervorgeht, sanken die Leukozytenzahlen außer bei Nr. 134 bis zum 8. Tag stark ab und zeigten nach einem Gipfel am 12. Tag einen Sturz weit unter die zu Beginn bestimmten Werte.

Abb. 20. Leukozyten bei Gruppe IX



Die bei fünf von sechs Tieren erst nach dem 4. Tag einsetzende Antikörperbildung (s. Abb. 21) war am 8. Tag praktisch beendet, d.h. bis zur Sektion traten nur noch Schwankungen um 1 Titerstufe ein. Insgesamt lagen die hier ermittelten Werte deutlich unter denen der Gruppe VIII.

Abb. 21. Titer bei Gruppe IX



Die Blutsenkung war bei allen Tieren mit später histologisch gesicherter Pyelonephritis am 4., 8. und 12. Tag mäßig bis mittelstark beschleunigt. Bei der Sektion zeigte nur noch Nr. 137 einen erhöhten Wert.

Tab. 22. Zehnerlogarithmen der Keimzahlen im Urin und im Nierengewebe (pro ml bzw pro g Gewebe) und Nierengewichte

Tier	Urin					Niere		Nierengewicht	
Nr.	1.T.	4.Tag	8.Tag	12.Tag	15.Tag	re.	links	rechts	links
133	o	8	6,4	7	8	o	7,7	1o g	19 g
134	o	5,7	o	o	o	o	o	7,5g	8,5g
135	o	o	4,8	3,6	4,3	o	8	1o g	34,5g+)
136	o	5,6	5,8	6,8	8	o	7,8	9 g	17,5g
137	o	8	6	7,5	8	o	7,9	1o g	19,og
138	o	9	3,8	4,8	5,8	o	6,3	11 g	36 g+)

+) einschließlich 5-6 g Eiter im gestauten Nierenbecken

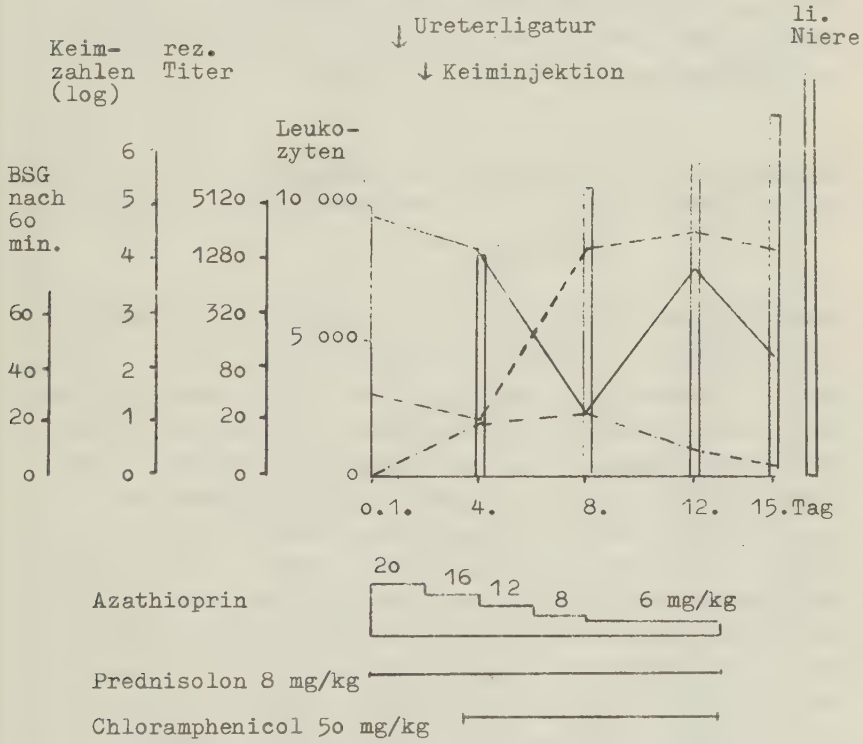
Wie aus Tab. 22 hervorgeht, sanken die Keimzahlen im Urin (außer bei Nr. 134) unter der Therapie nicht oder nur schwach ab und stiegen bis zum 15. Tag wieder etwa auf die Anfangshöhe und darüber. Die im Vergleich zu den anderen Tieren dieser Gruppe relativ niederen Bakterienmengen im Harn bei Nr. 135 und 138 waren möglicherweise durch einen zeitweiligen Ureterverschluß bedingt (s. Anmerkung zu Tab. 22).
Bei der Sektion waren alle rechten Nieren steril, desgleichen die linke von Nr. 134, die anderen linken Nieren enthielten $1o^6$ - $1o^8$ E. Coli/g Gewebe.

Histologische Nierenbefunde bei Gruppe IX

Alle rechten Nieren sind histologisch unauffällig.
Die linken, vorgeschädigten Nieren zeigen dagegen mit Ausnahme von Nr. 134, bei der lediglich eine geringe Vergrößerung der linken Niere, jedoch keine entzündlichen Infiltrationen vorliegen, eine unterschiedlich stark ausgeprägte interstitielle Entzündung wie bei den übrigen Gruppen. Es sind auch in diesen Nieren neben ausgedehnten interstitiellen lymphozytären und leukozytären Infiltraten Abszesse, Leukozytenzylinder in Tubuluslichtungen, partielle Papil-

lennekrosen und herdförmig weite Tubuli, meist perifokal zu beobachten. Der Schweregrad der Entzündung reicht von ++ bis ++++.

Abb. 22. Übersicht über die Mittelwerte bei Gruppe IX (ohne Nr. 134)



Leukozyten ——— Antikörpertiter - - - BSG -.-.-.
Säulen: mittlerer Zehnerlogarithmus der Keimzahlen

Zusammenfassung der Ergebnisse von Gruppe IX: Die zwei Tage vor der Keiminjektion begonnene Azathioprin - und Prednisolonverabreichung zeigte einen deutlichen zytostatischen und immunosuppressiven Effekt: Außer bei Tier Nr. 134, bei dem als einziger krankhafter Befund eine einmalige Ausscheidung

der injizierten Keime im Urin nachweisbar war, sah man bei allen Tieren einen starken Abfall der Leukozytenzahlen bis zum 8. Tag. Die Maximaltiter lagen deutlich unter denen der Gruppe VIII; die niedrigsten, aber doch erheblich über der Ausgangshöhe liegenden Werte fanden sich bei Nr. 134. Die infizierten Nieren enthielten am 15. Tag durchschnittlich mehr Keime/g als die der Gruppe VIII. Eine Relation zwischen den Laborbefunden und dem histologisch festgestellten Schädigungsgrad der Nieren besteht nicht.

Zusammenfassende Betrachtung der Einzelergebnisse und der Mittelwerte

Vergleicht man die Resultate der einzelnen Versuchsgruppen miteinander, so ergibt sich folgendes:

Gruppe I demonstriert den Verlauf der experimentellen akuten Pyelonephritis ohne Behandlung: Die Infektion mit ähnlich hohen Keimzahlen zu verschiedenen Zeiten führte beim ersten Teil (Nr. 7 - 10 und 630) zu einer starken Pyelonephritis mit schwerer Allgemeinerkrankung, der drei von fünf Tieren vorzeitig erlagen, beim zweiten zu einer geringeren Gesamterkrankung mit nur bei einem Kaninchen faßbarer Beteiligung der Niere (Nr. 83). Die unbehandelte Pyelonephritis geht einher mit einer Leukozytose, einer Ausscheidung von Keimen im Urin und einem Titeranstieg der homologen Antikörper. Bis zur Sektion fallen die Keimzahlen schon etwas ab, bei Nr. 630 erscheint die Infektion sogar bereits klinisch ausgeheilt, doch ist das keimfreie Nierenparenchym völlig zerstört.

Gruppe II zeigt demgegenüber nach Beginn der 6 - tägigen antibiotischen Therapie einen rascheren Abfall der Keimzahlen im Urin bei gleichzeitiger schwerer Schädigung der Niere, die außer bei Nr. 15 bakterienfrei, doch praktisch funktionsuntüchtig ist. Wie in Gruppe I (Nr. 83) geht auch hier

Tab. 23. Übersicht über die Mittelwerte der einzelnen Gruppen

Gruppe Nr.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Infektionsdosis	$9x10^8$	$7x10^8$	10^9	10^8,10^9	$6x10^8$	$7/19x10^8$	$2x10^8$	$4x10^8$	$4x10^8$
Chloramph. ab Tag	-	6	6	6	6	6	6	4	4
Dosis/kg	-	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
Prednisolon ab Tag	-	-	5	-	-	5	5	-	0
Dosis/kg	-	-	4 mg	-	-	4 mg	8 mg	-	8 mg
Azathioprin ab Tag	-	-	-	2	-	2	2	-	0
Anfangsdosis/kg	-	-	-	10 mg	-	10 mg	20 mg	-	20 mg
Leukozyten zu Beginn	8500	5400	8600	5800	8300	7 200	7000	9300	9600
Leukozyten-Höchstwert	14200	21300	15200	12 000	15700	7 100	7300	15200	8400
Maximaltiter 1 :	5120	10240	10240	20 480	20480	10 240	10240	20480	2560
BSG nach 60 min. max.	12	55	60	65	54	51	26	46	27
Urinkeimzahl 15.Tag*	3,6	0	5,7	3,1	0	5,4	3,6	3,1	6,8
Nierenkeimzahl links*	3,4	1	3,5	4,9	2,9	5,6	5,3	5,1	7,5
Zahl d. Versuchstiere	4	5	5	6	7	4	6	5	5

* angegeben ist der mittlere Zehnerlogarithmus der Keimzahlen pro ml bzw. pro g.

(Nr.15) ein geringerer Parenchymschaden keineswegs einher mit einer schnelleren Besserung des bakteriologischen Befundes, der Keimzahlverlauf erscheint sogar wesentlich günstiger bei den Tieren mit weitgehend zerstörten Organen.

Eine Modifikation dieser Behandlung wird in Gruppe V durch zusätzliche einmalige Verabreichung eines hochtitrigen Immunserums (Herstellung s. S.5) drei Tage nach Infektion vorgenommen. Diese Maßnahme zeigt jedoch keinen feststellbaren günstigen Effekt auf den Verlauf der Pyelonephritis: Es erfolgt zwar ein ähnlich schneller Abfall der Urinkeimzahlen wie in Versuch II, aber die Nieren enthalten bei der Sektion großenteils noch Keime. Dabei liegen die Keimzahlen/g Gewebe allerdings wesentlich unter denen der im folgenden beschriebenen Gruppen. Interessanterweise drückt sich die am 15.Tag noch vorhandene bakterielle Infektion der linken Niere in den Laborwerten kaum aus: Nur die Leukozytenzahl ist noch leicht erhöht, doch ist die Blutsenkung normalisiert und der Urin steril.

Bei der mit Prednisolon und Chloramphenicol behandelten Gruppe III fällt das starke Ansteigen der Keimzahlen im Urin nach Absetzen der Therapie auf, obwohl Leukozytenzahlen, Senkung und Antikörpertiter keine wesentlichen Unterschiede zu den bei Gruppe I, II und V gewonnenen Werten zeigen. Dieses Ergebnis legt den Schluß nahe, daß hier das Kortikoid trotz gleicher antibiotischer Therapie und intakt gebliebener Antikörperproduktion noch das Bestehenbleiben der bakteriellen Infektion fördert, während der antiphlogistische Effekt in den histologischen Befunden nicht sehr deutlich zum Ausdruck kommt: Nierengewichte sowie Grad der Entzündung und Fibrose unterscheiden sich nicht klar von den bei I, II und V ermittelten Ergebnissen. Daraus ergibt sich, daß eine Prednisolon - Therapie der Pyelonephritis nicht mit normalerweise wirksamen Dosen antibiotisch "abgedeckt" werden kann.

Die in Versuch IV (Azathioprin + Chloramphenicol) erwartete Bremsung der spezifischen humoralen Abwehr tritt nicht ein, es macht sich nur anfangs der zytostatische Effekt des Azathioprins bemerkbar. Die Infektion verläuft jedoch schwerer als bei den anderen Gruppen: die Tiere waren meist apathisch und appetitlos. Bei ebenfalls weitgehender Zerstörung der linken Nieren liegen am 15. Tag die Keimzahlen im Urin und im geschädigten Organ deutlich über den Vergleichswerten der nur antibiotisch behandelten Tiere. Eigenartigerweise gibt auch bei dieser Gruppe bei fünf von sechs Tieren weder die Blutsenkung noch (bei vier Kaninchen) die Leukozytenzahl am Sektionstag einen klaren Hinweis auf das Fortbestehen der Pyelonephritis.

Ähnliche Resultate liefern die Gruppen VI und VII: Die Behandlung mit Azathioprin, Prednisolon und Chloramphenicol beeinflußt die Antikörpertiter nicht merklich, nur eine Leukozytendepression und sowohl im Mittelwert (Tab. 23) als besonders auch in den Einzelergebnissen (Tab. 16 und 18) hohe Keimzahlen sind zu beobachten. Die Nieren mit histologisch nachweisbarer Pyelonephritis sind bis auf eine (Nr. 80) schwer geschädigt und enthalten noch erheblich mehr Keime als die Organe der gar nicht oder nur antibiotisch behandelten Kaninchen.

Der Anstieg der Antikörpertiter gegen im Harn ausgeschiedene Bakterien, der sonst als ziemlich sicheres Zeichen für eine Infektion der Nieren gilt (9, 10), erscheint in den beschriebenen Versuchen mehr nur als eine Folge der Auseinandersetzung des Gesamtorganismus mit den injizierten Keimen. Dies zeigen die Titerbefunde bei Nr. 42, 43, 75 und 82: Trotz teilweise nachgewiesener Keimausscheidung (Nr. 43 und 82) und Titeranstieg ähnlich dem bei anderen Kaninchen festgestellten war hier histologisch praktisch keine Entzündung nachweisbar. Dabei kann allerdings zumindest bei Nr. 43 die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, daß trotzdem pyelonephritische Herde vorhanden waren,

die außerhalb der Schnittebene lagen in der zum Keimnachweis verwendeten Nierenhälfte.

Von den bisher ausgewerteten Versuchen gesondert zu betrachten sind die Gruppen VIII und IX, da hier eine veränderte Anordnung des Experiments vorliegt: Die Virulenz der Bakterien ist durch eine kurz vorher durchgeführte Blutplattenpassage anders als bei I - VII, die antibiotische Behandlung beginnt bereits 36 Stunden nach der wie sonst am 2. Tag erfolgten Keiminjektion, und die immunosuppressive Therapie bei Gruppe IX fängt schon zwei Tage vor der Antigenzuführung an (= 0.Tag + 1. Tag).

Trotz früheren Beginns der antibiotischen Therapie gelingt es bei Gruppe VIII nicht wie bei II oder V, Niere oder Urin einer Keimsanierung zuzuführen. Während bei VIII die Leukozytenzahlen mäßig und die Titer stark ansteigen bei erheblicher Beschleunigung der Senkung, zeigen die immunosuppressiv behandelten Tiere (IX) ein Abfallen der Leukozyten, eine geringere Bildung von Antikörpern und eine relativ gebremste Blutsenkungsreaktion. Vergleicht man die histologischen Befunde der beiden Gruppen miteinander, so ist bei IX gegenüber VIII keine geringere Schädigung der Nieren erkennbar. Dabei liegen die Keimzahlen in Urin und Niere wesentlich höher als bei Gruppe VIII. Ob dies eine schlechtere Prognose für IX bedingt, ist allerdings nicht eindeutig beurteilbar, wenn man zwei aus der Reihe fallenden Einzelbefunden Beachtung schenkt: 1.) Trotz nachgewiesener Bakterienausscheidung im Urin während der immunosuppressiven Therapie entwickelte sich bei Nr. 134 keine histologisch faßbare Pyelonephritis. 2.) Nr. 127 in Gruppe VIII weist stets die höchsten Keimzahlen auf, doch ist die infizierte Niere geringer geschädigt als es die der anderen Tiere sind, ein Befund, der in Gruppe I und II gewisse Parallelen findet (Nr. 83 und 15).

Wenn also hohe Keimzahlen keinen unmittelbaren Rückschluß

auf den Zustand der Niere erlauben, sind sie doch ein Maß für die Aktivität der vorliegenden Infektion. Das bedeutet, daß die immunosuppressive Therapie den bakteriellen Prozeß begünstigt, ohne jedoch das morphologische Bild der Pyelonephritis sichtlich ungünstig zu beeinflussen.

Diskussion

Wenn auch bei der Kleinen Zahl der Versuchstiere in den einzelnen Gruppen statistisch gesehen keine sichere Aussage möglich ist, so kann doch folgendes festgestellt werden:

1) Die mit Azathioprin, Prednisolon oder beiden Medikamenten behandelten Tiere zeigen gegenüber den nur antibiotisch oder mit Chloramphenicol + Immunserum behandelten Tieren höhere Keimzahlen in Urin und Niere, es ist also keine Tendenz zur klinischen Ausheilung erkennbar. Dies ergibt sich aus dem Vergleich der Gruppen II und V mit III, IV, VI und VII sowie VIII mit IX, die sich von der Anordnung her am meisten ähneln, obgleich Versuchsgut - und Jahreszeitverschiedenheiten gewisse Vorbehalte bedingen. Die Frage, worauf dies zurückzuführen ist, kann aus den vorliegenden Untersuchungen nicht beantwortet werden. Sicher ist nur, daß die an den Antikörpertitern ablesbare spezifische humorale Antwort durch die Therapie in den Gruppen I - VIII keine wesentlichen Unterschiede zeigt. Die klinisch manifeste Störung der körpereigenen Abwehr in den Gruppen III, IV, VI und VII muß also auf einer Schädigung anderer Mechanismen, zu denen Entzündung, Phagozytose, Bildung unspezifischer humoraler Abwehrstoffe wie Opsonine und Komplement gehören, beruhen. Besondere Beachtung muß u.E. in diesem Zusammenhang aber auch der speziellen zellulären Reaktion geschenkt werden. Für die Wirksamkeit der körpereigenen Abwehr, deren Schwächung in unseren Versuchen außer bei Gruppe IX nicht sicher an der Senkung der spezifischen Antikörpertiter erkennbar ist, müssen also andere

Kriterien geschaffen werden, da offensichtlich eine spezifische Titersenkung erst eintritt, wenn andere Mechanismen bereits beeinträchtigt sind. Die Schwächung der Immunsituation kann aber, wie die bakteriologischen Befunde zeigen, durch Antibiotika in üblicher Dosierung nicht ausgeglichen werden.

Die Frage, warum es trotz praktisch gleichzeitiger Verabreichung von Bakterien und Azathioprin in Gruppe IV, VI und VII nicht, wie dies HITZIG (5) angibt, zu einer Verminderung der Immunreaktion kommt, kann nicht klar beantwortet werden. Folgende Umstände kommen dafür als Ursache in Frage:
a) Zur Zeit des Antigenreizes (3 Stunden nach Azathiopringabe per os) ist noch nicht genügend Azathioprin resorbiert, um die Immunreaktion zu beeinflussen, oder es ist daraus noch zu wenig 6-Merkaptopurin entstanden.
b) Bei den Kaninchen, die fast alle schon bei Versuchsbeginn O - Antikörper gegen E.Coli O 18 hatten, läuft eine anamnestische Reaktion ab, die durch Azathioprin nicht mehr blockiert werden kann.
c) Die per os gegebene Dosis wurde nur teilweise resorbiert und war daher ungenügend.
d) Das Sistieren der Antikörperbildung (Halbwertszeit γM 5 - 8 Tage, γG 2o Tage) ist im Versuch nicht faßbar, weil es zu spät einsetzt.

2) Die Höhe der Urinkeimzahl läßt keinen Schluß auf den Grad der Nierenschädigung zu, große Bakterienmengen im Harn kommen sowohl bei schwer wie auch bei weniger stark geschädigten Nieren vor. Ebenso kann auch ein steriler Urin verschiedene Gründe haben wie z.B. Ureterverschluß, Abkapselung der Abszesse oder mangels Nierenfunktion fehlende Ausschwemmung von Bakterien.

3) Eine Relation zwischen Nierenkeimzahlen und Entzündungsgrad ist nur insoweit zu erkennen, als die bei Versuchsende sterilen Nieren, soweit sie das morphologische Bild der Pyelonephritis bieten, meist nur noch wenig funktionsfähi-

ges Parenchym enthalten. Dagegen sind in den relativ weniger betroffenen Organen (geringerer Gewichtsunterschied rechts / links + geringerer Entzündungsgrad) am Sektionstag jeweils noch sehr unterschiedliche Bakterienmengen nachweisbar.

4) Eine Beziehung zwischen dem Grad der Parenchymläsion oder dem Keimgehalt des geschädigten Organs zu Antikörpertitern, Leukozytenzahlen und Blutsenkungsreaktion ist nur insofern feststellbar, als die immunosuppressiv behandelten Tiere der Gruppen VI, VII und IX einerseits höhere Keimzahlen in Urin und Niere, anderseits aber im Durchschnitt (Tab. 23) geringere Leukozytenzahlen (bei IX auch niedrigere Titer) und z.T. (VII und IX) eine relativ niedrigere Senkungsbeschleunigung aufweisen. Dabei ist der histologisch festgestellte Entzündungsgrad nicht deutlich von den bei anderen Gruppen erhobenen Befunden zu unterscheiden.

5) Die Qualität der Entzündung ist unabhängig von der Art der Behandlung; keiner Gruppe läßt sich ein Enzündungstyp zuordnen. Eine antiinflammatorische Wirkung der Azathioprintherapie war nach den Ergebnissen von PAGE et al. (13) nicht zu erwarten und ist auch nicht nachweisbar. Trotzdem kann aber nicht ausgeschlossen werden, daß die immunosuppressive Therapie auch über einen histologisch nicht erkennbaren Mechanismus auf den Entzündungsablauf einwirkt und dadurch das Fortbestehen des bakteriellen Prozesses fördert, d.h. die klinische Ausheilungstendenz hemmt, was einer Störung der von PICHLMAYR (14) natürliche Immunität genannten Abwehrreaktion entspräche.

Zusammenfassung

An 46 Kaninchen wurde eine experimentelle Coli - Pyelonephritis unter verschiedenen immunologischen Bedingungen untersucht. Die einzelnen Versuche lassen sich in drei Hauptgruppen unterteilen:

1.) Pyelonephritis ohne Behandlung (Gruppe I),

2.) Pyelonephritis bei Behandlung mit Chloramphenicol allein (Gruppe II und VIII) und bei zusätzlicher Verabreichung eines Immunserums (Gruppe V),

3.) Pyelonephritis unter Chloramphenicoltherapie bei gleichzeitiger Beeinflussung der körpereigenen Abwehr durch Prednisolon und Azathioprin (Gruppe III, IV, VI, VII und IX).

Die unbehandelte Pyelonepritis zeigt eine klare Tendenz zur spontanen klinischen Ausheilung, die an den Urinkeimzahlen ablesbar ist. Die infizierten Nieren aller Gruppen enthalten mit wenigen Ausnahmen nur noch wenig funktionsfähiges Parenchym, eine klare Relation zwischen den Laborwerten und den histologischen Befunden ist nicht erkennbar. Die Heilungstendenz wird durch die antibiotische Therapie in der 2. Hauptgruppe verstärkt, die Keimzahlen in Harn und Nierengewebe sind kleiner als die der vergleichbaren Gruppen, bei denen eine Beeinträchtigung der körpereigenen Abwehr vorgenommen wurde. Die simultan mit der Infektion einsetzende immunosuppressive Therapie hat in der Beobachtungszeit keine negative Wirkung auf die Antikörperbildung, jedoch einen deutlichen Effekt auf den Krankheitsverlauf: Eine Tendenz zur klinischen Ausheilung ist nicht erkennbar. Daraus ergibt sich, daß auch bei gezielter antibakterieller Therapie eine Beeinträchtigung der Immunlage nicht durch Antibiotika in üblichen Dosen ausgeglichen oder "abgedeckt" werden kann.

Literaturnachweis

1) Beeson, P.B. and D. Rowley: The anticomplementary effect of kidney tissue. Its association with ammonia production. J. exp. Med. 11o, 685 - 697 (1959).

2) Braun, O.H.: Harnwegsinfektionen. In: Antibiotikatherapie im Kindesalter, Thieme 1964.

3) Brumfitt,W. and A. Percival: Serum Antibody Response as an Indikation of Renal Involvement in Patients with signifikant Bacteriuria. In: Progress in Pyelonephritis, Davis 1965, 118 - 128.

4) Gloor, F.: Morphologie und Pathogenese der Pyelonephritis. In: Therapeutische Berichte 2/67 Bayer Leverkusen.

5) Hitzig, W.H.: Immunosuppressive Therapie. Praxis 55, Nr. 3, 61 - 64 (1966).

6) Huntstein, W., E. Perings und U. Klose: Tierexperimentelle Langzeitversuche mit Azathioprin (Imuran) zur Prüfung seiner myelotoxischen Wirkung. 73. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden 1967.

7) Huppke, M.: Therapeutische Untersuchungen an einer experimentellen Kaninchen - Pyelonephritis. Tübinger Medizinische Fakultät, Dissertation 1970.

8) Kieninger, G.: Untersuchungen zur Methodik der indirekten Hämagglutination. Tübinger Medizinische Fakultät, Dissertation vom 16.11.1964.

9) Kienitz, M.: Antibacterial antibodies in pyelonephritis in children. European Society For Paediatric Nephrology, Foundation Meeting Glasgow 1967.

1o) Kienitz, M. und P. Lücke: Erregerspezifische Antikörper bei Pyelonephritis. In: Pyelonehritis, Thieme 1967, 79 - 97.

11) Mildenberger,H., H. Fendel und W.Marget: Langzeitkatamnesen nach Harnwegsentzündungen im Säuglings - und Kindesalter. In: Die Pyelonephritis, Thieme 1966, 412 - 427.

12) Neter, E.: Bacterial Hemagglutination and Hemolysis. Bact. Rev. 2o, 166 - 188 (1956).

13) Page, A.R., R.M. Condie and R.A. Good: Effect of 6-Mercaptopurine on inflammation. Amer. J. Path. 4o, 519 - 53o (1962).

14) Pichlmayr, R.: Immunsuppression und Organtransplantation. Münch. med. Wschr. 2277 - 2283 (1967).

15) Prát, V.: Die Infektionswege. In die Pyelonephritis, Thieme 1966, 9 - 19.

16) Sandford, H. and M. Barnett: Immunologic responses in urinary tract infection. J. Amer. med. Ass. 192, 587 - 592 (1965).

17) Sarre, H.: Erzeugung einer pyelonephritischen Schrumpfniere mit abgetöteten Enterokokken und Kolibakterien. In: Die Pyelonephritis, Thieme 1966, 19 - 26.

18) Schäfer, H.E.: Humorale Abwehrreaktionen bei bakterieller Pyelonephritis. In: Die Pyelonephritis, Thieme 1966 , 26 - 33.

19) Schermer, S.: Blut und blutbildende Organe. In: Pathologie der Laboratoriumstiere 1 von Cohrs, Jaffé und Meesen, Springer 1958, 176 - 187.

2o) Thelen,H., K. Rother und H. Sarre: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der pyelonephritischen Schrumpfniere. Urol. int. 3, (1956), 359.

21) Westerboer, S., H. Frössler, K.U. Gast und H. Losse: Ungewöhnliche Verlaufsformen der Pyelonephritis. In: Pyelonephritis, Thieme 1967, 21o - 218

Für die Überlassung des Themas und die wiederholte Durchsicht der Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. Marget meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ebenso gilt mein Dank Herrn OA. Dr. Schöll vom Pathologischen Institut der Universität Tübingen, der die pathologisch - histologische Beurteilung der Nieren durchführte und uns die Befunde zur Verfügung stellte.

Dem Direktor des Tübinger Hygiene - Instituts, Herrn Prof. Dr. Bader, danke ich besonders für die Unterstützung bei der Einarbeitung in die Technik der indirekten Hämagglutination.

Frau Dr. Müller von der Tübinger Kinderklinik sowie meinem Freund M. Huppke danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Versuche.

Für die Überlassung des Themas und die wiederholte Durchsicht der Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. MARGET meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ebenso gilt mein Dank Herrn OA. Dr. SCHÖLL vom Pathologischen Institut der Universität Tübingen, der die pathologisch - histologische Beurteilung der Nieren durchführte und uns die Befunde zur Verfügung stellte.

Dem Direktor des Tübinger Hygiene - Instituts, Herrn Prof. Dr. BADER, danke ich besonders für die Unterstützung bei der Einarbeitung in die Technik der indirekten Hämagglutination.

Last not least möchte ich an dieser Stelle auch meinem Freund M. HUPPKE für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Versuche danken.

Lebenslauf

Ich, Hartmut Zeller, kam am 28. August 1942 in Backnang als Sohn des praktischen Arztes Dr.med. Friedrich Zeller und seiner Frau Anne geb. Böckheler zur Welt. Nach dem Tode meines Vaters 1946 in russischer Kriegsgefangenschaft und dem tödlichen Unfall meiner ältesten Schwester im Jahre 1950 zog ich mit meiner Mutter und einem älteren Bruder 1951 nach Tübingen, wo ich 1962 am Uhland - Gymnasium die Reifeprüfung ablegte. Anschließend absolvierte ich meine 18-monatige Wehrpflicht und begann 1963 in Tübingen das Medizinstudium. Hier bestand ich 1964 die naturwissenschaftliche und 1966 die ärztliche Vorprüfung. Nach einem Studiensemester in Innsbruck setzte ich mein Studium in Tübingen fort, wo ich im Sommer 1969 das Staatsexamen ablegte.

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 51
Telefon 295681

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 51
Telefon 295681